

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/103031 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 401/12**,
A61P 3/04, C07D 213/30, 405/12, 409/14, 213/61, A61K
31/4439

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003683

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. April 2005 (08.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 017 935.2 14. April 2004 (14.04.2004) DE

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STENKAMP, Dirk**

[DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE). **MUELLER, Stephan Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). **LEHMANN-LINTZ, Thorsten** [DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 Biberach (DE). **SCHINDLER, Marcus** [DE/DE]; Bonifaz-Locher- Weg 6, 88400 Biberach (DE). **ROTH, Gerald Jürgen** [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 Biberach (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE). **LOTZ, Ralf R. H.** [DE/DE]; Schluesslerstr. 28, 88433 Schemmerhofen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL ALKYNE COMPOUNDS WITH AN MCH-ANTAGONISTIC ACTION AND MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE ALKIN-VERBINDUNGEN MIT MCH-ANTAGONISTISCHER WIRKUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



a result of the antagonistic action against the MCH-receptor, the inventive medicaments are suitable for treating metabolic disorders and/or eating disorders, in particular adiposity and diabetes.

(57) Abstract: The invention relates to alkyne compounds of general formula (I), in which the groups and radicals A, B, W, X, Y, Z, R¹ and R² are defined as cited in claim 1. The invention also relates to medicaments containing at least one inventive alkyne. As

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I in der die Gruppen und Reste A, B, W, X, Y, Z, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Alkin. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemäßigen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas und Diabetes.

WO 2005/103031 A1



PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**Neue Alkin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und
diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Alkin-Verbindungen, deren physiologisch verträglichen Salze und deren Verwendung als MCH-Antagonisten sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Beeinflussung des Essverhaltens sowie zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers. Ferner sind Zusammensetzungen und Arzneimittel, jeweils enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung, sowie Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung. Weitere Gegenstände dieser Erfindung betreffen Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Hintergrund der Erfindung

Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat in den letzten Jahrzehnten die Entstehung krankhaften Übergewichtes („Fettsucht“, Adipositas oder auch Obesitas genannt) begünstigt. Adipositas führt bei den Betroffenen unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität. Erschwerend kommt hinzu, dass Adipositas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare Herzerkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und Krankheiten, wie Arthritis oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Adipositas ein schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

Der Begriff Adipositas bezeichnet einen Überschuss an Fettgewebe im Körper. In diesem Zusammenhang ist Adipositas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Körperfettgehalt zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Es existiert keine scharfe Abtrennung

- 2 -

zwischen Normalgewichtigen und an Adipositas leidenden Individuen, jedoch steigt das mit Adipositas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit zunehmender Fettleibigkeit an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpermassenzahlindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Adipositas leidend betrachtet.

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpermassenzahlindex. Da Adipositas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Adipositas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH „knock out“ Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

- 3 -

Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren vermutlich über den $G_{\alpha s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6], daim Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, bei Nagern bisher kein zweiter MCH Rezeptor nachgewiesen werden konnte. Verlust des MCH-1R führt bei „knock out“ Mäusen zu einer geringeren Fettmasse, einem erhöhten

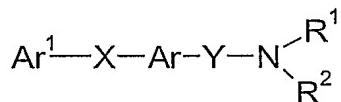
5 Energieumsatz und bei fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH- Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit diesem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

10 Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

15 Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
- 20 3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

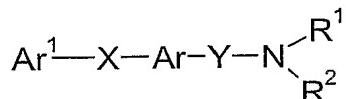
In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel



- 4 -

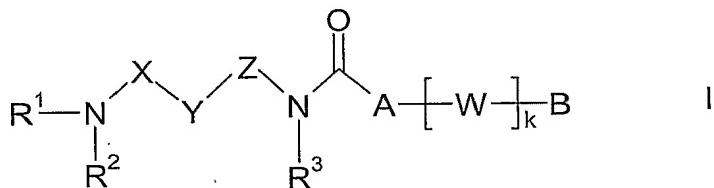
- in der Ar¹ eine cyclische Gruppe , X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R¹ und R² unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können
 5 und R² mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Adipositas beschrieben.

Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



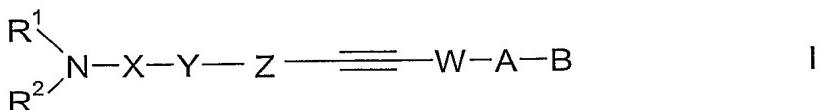
- 10 in der Ar¹ eine cyclische Gruppe , X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R¹ und R² unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R²
 15 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

In der WO 2004/024702 werden Carbonsäureamid-Verbindungen der Formel I



- 20 in der Y, A und B cyclische Gruppen und X, Z und W Brücken oder Bindungen bedeuten können, als MCH-Antagonisten vorgeschlagen.

In der WO 04/039780 A1 werden Alkin-Verbindungen der Formel I



- 25 in der Y, A und B cyclische Gruppen und X, Z und W Brücken oder Bindungen bedeuten können, als MCH-Antagonisten beschrieben. Unter anderem werden auch folgende Substanzen genannt:
 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-methyl-prop-2-inal-amin,

- 5 -

(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-prop-2-inyl-amin,

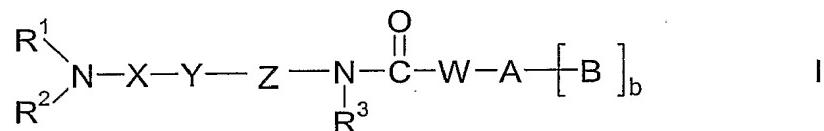
{4-[6-(4-Chlor-phenyl)-chinolin-2-yethinyl]-benzyl}-methyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin,

Allyl-(2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin,

5 Allyl-(2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin,

Allyl-(2-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin.

In der WO 04/039764 A1 werden Amid-Verbindungen der Formel I



10

in der Y, A und B cyclische Gruppen und X eine Alkylen-Brücke, Z eine Brücke oder Bindung bedeuten können und W ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}\text{-O-}$, $-\text{CR}^{7a}=\text{CR}^{7c}-$, $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}\text{-NR}^8-$, $-\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b}\text{-CR}^{7c}\text{R}^{7d}-$ und $-\text{NR}^8\text{-CR}^{6a}\text{R}^{6b}-$ als MCH-Antagonisten beschrieben.

15

Aufgabe der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkin-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine besonders hohe Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen.

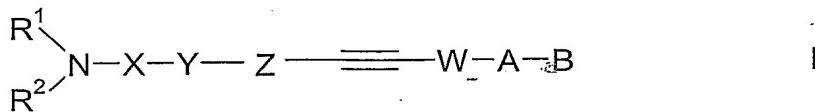
20 Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Alkin-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern.

25 Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Adipositas und/oder Diabetes 30 sowie von mit Adipositas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben

sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung

- 5 Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



10 in der

R^1 C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkinyl, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl, Oxa-C₄₋₇-cycloalkyl, Dihydroxy-C₃₋₇-alkyl,

15 wobei die angegebenen Gruppen ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkenyl, C₁₋₄-Alkinyl, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino und Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino, wobei die Alkyl, Alkoxy, Cycloalkyl-Gruppen einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Halogen und Hydroxy aufweisen können; und

20 R^2 weist unabhängig von R^1 eine der zuvor für R^1 angegebenen Bedeutungen auf oder R^2 besitzt eine Bedeutung aus der Gruppe bestehend aus H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder ein gegebenenfalls mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{11} ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und wobei eine -CH₂-Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch -O-, -S- oder -NR¹³- ersetzt sein kann,
30 oder

- 7 -

die Reste R¹, R² bilden zusammen mit dem N-Atom, an das diese gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe, die ausgewählt ist aus den Bedeutungen

- Dihydroxy-cyclo-C₄₋₇-alkylen-imino,
- (Hydroxy-C₁₋₄-alkyl)-hydroxy-cyclo-C₃₋₇-alkylen-imino,
- (Hydroxy-C₁₋₃-alkyl)-cyclo-C₃₋₇-alkylen-imino, wobei in der letzten Bedeutung die C₁₋₃-alkyl-Gruppe durch eine oder mehrere gleiche oder verschiedene C₁₋₃-Alkyl-Gruppen substituiert ist, die miteinander unter Ausbildung einer C₃₋₇-Cyloalkyl-Gruppe

verbunden sein können;

wobei die genannten heterocyclischen Gruppen ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkenyl, C₁₋₄-Alkinyl, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino und Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino, wobei Alkyl, Alkoxy, Cycloalkyl-Gruppen einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Halogen und Hydroxy aufweisen können;

X eine C₁₋₄-Alkylen-Brücke, wobei in der Bedeutung C₂₋₄-Alkylen ein oder zwei C-Atome einfach mit R¹⁰ substituiert sein können, oder

eine C₃₋₄-Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe unmittelbar benachbarte -CH₂-CH₂-Gruppe durch -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -CH₂-S- oder -CH₂-NR⁴⁻ ersetzt ist,

wobei die vorstehend für X angegebenen Bedeutungen einen Substituenten ausgewählt aus C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl und C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl sowie unabhängig ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene C₁₋₄-Alkyl-Substituenten aufweisen können, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer 3 bis 7-gliedrigen oder eine Alkyl- und eine Alkenyl-Gruppe unter Ausbildung einer 5 bis 7-gliedrigen cyclischen Gruppe miteinander verbunden sein können, und

W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C₁₋₂-Alkylen-Brücke,

wobei zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

5 wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₃-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

10 Y, A unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Chromanyl, Chromen-4-onyl, Thienyl, Furanyl, 15 Benzothienyl oder Benzofuranyl, wobei die genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,

20

B eine der für Y, A angegebenen Bedeutungen oder

25

C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkenyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit Halogen und/oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰ substituiert sein können,

30

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,

35

- 9 -

- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

5

10

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C_{1-4} -alkyl)-imino-, Methylen-, (C_{1-4} -Alkyl)-methylen- oder Di-(C_{1-4} -alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

15

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können,

20

R^4 H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl,

R^{10} Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy oder C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-,

25

R^{11} Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkinyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-O-, Cyano, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO- oder Cy-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander durch Substituenten ausgewählt aus Halogen, OH, CN, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein können;

30

R^{13} eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen,

35

R^{15} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl,

- 5 R¹⁶ H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl,
 C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-
 C₂₋₃-alkyl, Amino-C₂₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-
 amino-C₂₋₆-alkyl oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-,
- 10 R¹⁷ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder
 Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl,
 Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-,
 C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl,
 N-(C₁₋₄-Alkylcarbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl,
 C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl oder N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N(-C₁₋
 4-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl;
- 15 R¹⁸, R¹⁹ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl,
- 20 R²⁰ Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₇-
 Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl
 oder eine der für R²² angegebenen Bedeutungen,
- 25 R²¹ C₁₋₄-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂₋₆-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkyl-
 amino-C₂₋₆-alkyl, ω-Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl, ω-Cyclo-C₃₋₆-
 alkylenimino-C₂₋₆-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl,
 C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, C₁₋₄-
 Alkylaminosulfonyl, Di-C₁₋₄-alkylaminosulfonyl oder Cyclo-C₃₋₆-alkylen-
 imino-sulfonyl,
- 30 R²² Pyridinyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-
 alkoxy-, OHC-, HO-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-
 Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl,
 Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl,
 Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl,
 Phenylaminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl,
 C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino, Amino,
 C₁₋₄-Alkylamino, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo-
 C₃₋₆-alkylenimino, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkyl-
 amino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl,
- 35 R²³

Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C₂₋₃-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in W, X, Z, R⁴, R¹⁰, R¹³ und R¹⁵ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Aalkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

wobei folgende Verbindungen erfindungsgemäß nicht mit umfasst sind:

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-methyl-prop-2-inyl-amin,
(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-prop-2-inyl-amin,
{4-[6-(4-Chlor-phenyl)-chinolin-2-ylethynyl]-benzyl}-methyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin,
Allyl-(2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin,
Allyl-(2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin,
Allyl-(2-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen im Vergleich zu bekannten, strukturell vergleichbaren

- 12 -

Verbindungen eine besondere Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen sehr gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien.

Darüber hinaus besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe bis sehr hohe Selektivität bezüglich des MCH-Rezeptors. Generell weisen die erfindungsgemäßen

- 5 Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der

- 10 Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

- 15 Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

- Ebenfalls eine Gegenstand dieser Erfindung sind Zusammensetzungen, enthaltend
20 mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

- Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten
25 Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

- 30 Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser Erfindung.

Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, insbesondere mit MCH-1 Rezeptor antagonistischer Aktivität.

5

Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in 10 einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von 15 metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur 20 Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, 25 Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur 30 Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastozytose, systemische Mastozytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

- 14 -

Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionssstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang,

5 Nykturie und Enuresis, geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von

10 Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist, zum Gegenstand.

Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein

15 erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

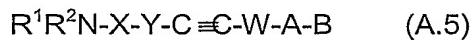
Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen und/ oder den

20 entsprechenden Salzen ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Dyslipidemia oder Hyperlipidemia,

25 einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

Des weiteren betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von

30 Alkin-Verbindungen der Formel A.5



wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5 R¹, R², X, Y, W, A und B eine der zuvor und

35 nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

- 15 -

bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1

HO-X-Y-Hal (A.1)

5 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

H-C≡C-W-A-B (A.2)

10 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und
Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel A.3

15 HO-X-Y-C≡C-W-A-B (A.3)

mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt wird,

MsO-X-Y-C≡C-W-A-B (A.4)

20 das mit einem Amin der Formel H-NR¹R² zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-
25 Verbindungen der Formel B.5

R¹R²N-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.5)

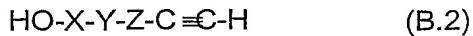
wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5 R¹, R², X, Y, Z, A und B eine der zuvor und
30 nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1

Hal-A-B (B.1)

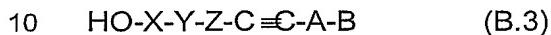
35 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,

mit einer Alkinverbindung der Formel B.2

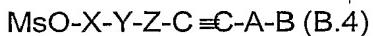


5 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und
Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel B.3

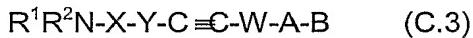


mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt wird,



15 das mit einem Amin der Formel H-NR¹R² zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

Ferner betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-
20 Verbindungen der Formel C.3



wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3 R¹, R², X, Y, W, A und B eine der zuvor und
25 nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1



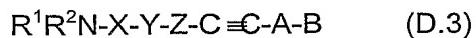
30 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel C.2



35 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und

Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter umgesetzt wird.

- 5 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel D.3



- 10 wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3 R^1 , R^2 , X, Y, Z, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2

- 15 Hal-A-B (D.2)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel D.1

- 20 $R^1R^2N-X-Y-Z-C\equiv C-H \quad (D.1)$

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt wird.

- 25 Die in der erfindungsgemäßen Synthese verwendeten Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte sind ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

Detailierte Beschreibung der Erfindung

Sofern nicht anders angegeben besitzen die vorkommenden Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, Cy, R¹, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁵ bis R²², die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

5

Kommen Gruppen, Reste und/oder Substituenten in einer Verbindung mehrfach vor, so können diese jeweils die gleiche oder verschiedene der angegebenen Bedeutungen aufweisen.

10 Gemäß einer ersten Ausführungsform ist der Rest R¹ ausgewählt aus der Gruppe der Bedeutungen C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkinyl, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl, Oxa-C₅₋₇-cycloalkyl, Dihydroxy-C₃₋₇-alkyl, wobei die angegebenen Gruppen ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-

15 Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkenyl, C₁₋₄-Alkinyl, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino und Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino, wobei in den genannten Substituenten vorhandene Alkyl, Alkoxy, Cycloalkyl-Gruppen unabhängig voneinander einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, und Hydroxy aufweisen können.

20

Gemäß dieser Ausführungsform bevorzugte Bedeutungen des Rests R¹ sind C₃₋₅-Alk-2-enyl, C₃₋₅-Alk-2-inyl, (1-Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Dihydroxy-C₃₋₅-alkyl, wobei die angegebenen Gruppen ein- oder mehrfach wie zuvor angegeben substituiert sein können.

25

Gemäß dieser ersten Ausführungsform bevorzugte Substituenten sind unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino und Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino, wobei die Alkyl, Cycloalkyl-Gruppen einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Fluor und Hydroxy aufweisen können.

30 Besonders bevorzugte Substituenten sind unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, CF₃, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, C₁₋₃-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-methyl, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, Amino, C₁₋₃-Alkyl-amino und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino.

35

Gemäß dieser Ausführungsform besonders bevorzugte Bedeutungen des Rests R¹ sind Prop-2-enyl, But-2-enyl, Prop-2-inyl, But-2-inyl, (1-Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl)-methyl, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, 2,3-Dihydroxy-C₃₋₅-alkyl. Hierbei ganz besonders bevorzugte Bedeutungen sind Prop-2-enyl, Prop-2-inyl, (1-Hydroxy-cyclopropyl)methyl, 5 Tetrahydropyran-4-yl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl, 1,1-Di(hydroxymethyl)-ethyl.

Gemäß dieser ersten Ausführungsform weist R² unabhängig von R¹ eine der zuvor für R¹ angegebenen Bedeutungen auf oder R² besitzt eine Bedeutung aus der Gruppe bestehend 10 aus H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R²⁰ ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe unabhängig voneinander mit gleichen oder verschiedenen Resten R¹¹ ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und wobei eine -CH₂-Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch -O-, -S- oder -NR¹³- ersetzt sein kann.

15 Bevorzugte Bedeutungen des Rests R¹¹ sind hierbei F, Cl, Br, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, R¹⁵-O-, Cyano, R¹⁶R¹⁷N-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Pyrrolidinyl, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidinyl, Piperidinyl, N-(C₁₋₄-alkyl)-piperidinyl, Phenyl und Pyridyl, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F, C₁₋₃-Alkyl oder Hydroxy-C₁₋₃-Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF₃ oder CN substituiert sein können, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit 25 R²¹ substituiert sein können. Falls R¹¹ eine der Bedeutungen R¹⁵-O-, Cyano, R¹⁶R¹⁷N- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino- aufweist, ist vorzugsweise das mit R¹¹ substituierte C-Atom der Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe nicht unmittelbar mit einem Heteroatom, wie beispielsweise der Gruppe -N-X-, verbunden.

30 Bevorzugt bedeutet der Rest R² H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, ω-NC-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Carboxyl-C₁₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, 35 N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidin-3-yl, Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-3-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-4-yl,

- 20 -

Piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F, C₁₋₃-Alkyl oder Hydroxy-C₁₋₃-Alkyl, und/oder ein oder

- 5 zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF₃ oder CN substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰ und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann. Bevorzugte Substituenten der zuvor genannten Phenyl- oder Pyridylreste sind ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,
10 Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, wobei ein Phenylrest auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.
- 15 Besonders bevorzugte Bedeutungen des Rests R² sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl, Pyridyl und Benzyl, wobei in den genannten Resten (mit Ausnahme von H) ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F, C₁₋₃-Alkyl oder Hydroxy-C₁₋₃-Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF₃ oder CN substituiert sein können.

Ganz besonders bevorzugte Reste R² sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Prop-2-enyl, Prop-2-inyl, 2-Methoxyethyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, (1-Hydroxy-cyclopropyl)-methyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Benzyl und Pyridyl.

Gemäß einer zweiten Ausführungsform bilden die Reste R¹, R² zusammen mit dem N-Atom, an das diese gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe, die ausgewählt ist aus den Bedeutungen

- 30 Dihydroxy-(cyclo-C₄₋₇-alkylen-imino),
(Hydroxy-C₁₋₄-alkyl)-hydroxy-cyclo-C₃₋₇-alkylen-imino,
(Hydroxy-C₁₋₃-alkyl)-cyclo-C₃₋₇-alkylen-imino, wobei in der letzten Bedeutung die C₁₋₃-alkyl-Gruppe durch eine oder mehrere gleiche oder verschiedene C₁₋₃-Alkyl-Gruppen substituiert sein kann, wovon 2 Alkylgruppen unter Ausbildung einer C₃₋₇-Cyloalkyl-Gruppe verbunden sein können;

wobei die genannten heterocyclischen Gruppen ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkinyl, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino und Di-(C₁₋₄-

- 5 Alkyl)-amino, wobei in den genannten Substuenten vorkommende Alkyl-, Alkoxy- oder Cycloalkyl-Gruppen ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, und wobei in den genannten Substuenten vorkommende Alkyl-, Alkoxy- oder Cycloalkyl-Gruppen ein oder mehrere C-Atome einfach mit Chlor, Brom oder Hydroxy substituiert sein können.

10

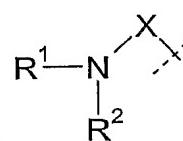
Gemäß dieser zweiten Ausführungsform bevorzugte heterocyclische Gruppen sind 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypiperidinyl, 3,5-Dihydroxypiperidinyl, (Hydroxy-C₁₋₃-alkyl)-hydroxypyrrolidinyl, (Hydroxy-C₁₋₃-alkyl)-hydroxy-piperidinyl, (Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl)-hydroxypyrrolidinyl, (Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl)-hydroxy-piperidinyl, (C₁₋₃-Alkyl-hydroxy-methyl)-pyrrolidinyl, (C₁₋₃-Alkyl-hydroxy-methyl)-piperidinyl, (Di-C₁₋₃-alkyl-hydroxy-methyl)-pyrrolidinyl, (Di-C₁₋₃-alkyl-hydroxy-methyl)-piperidinyl, (1-Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl)-pyrrolidinyl, (1-Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl)-piperidinyl, wobei die genannten Gruppen wie zuvor angegeben substituiert sein können.

- 20 In den angegebenen heterocyclischen Gruppen können auch in einer oder zwei Hydroxy-Gruppen das H-Atom durch eine Methylgruppe ersetzt sein.

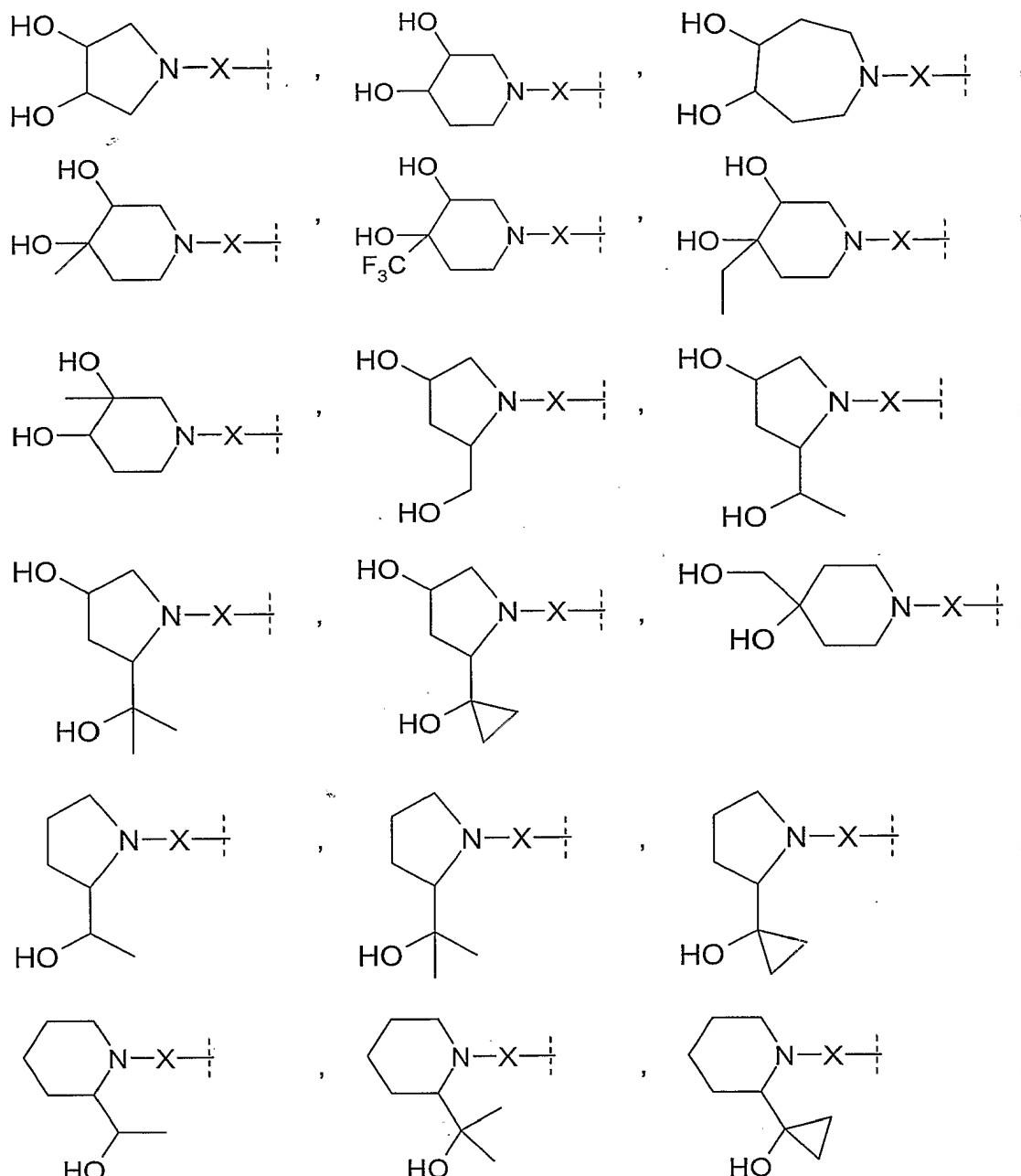
Bevorzugte Substuenten der genannten heterocyclischen Gruppen sind Fluor, Chlor, Hydroxy, CF₃, C₁₋₃-Alkyl und Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl und CF₃.

25

Gemäß dieser zweiten Ausführungsform besonders bevorzugte heterocyclische Gruppen sind 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypiperidinyl, 3,5-Dihydroxypiperidinyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-pyrrolidinyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-piperidinyl, (1-Hydroxyethyl)-hydroxy-pyrrolidinyl, (1-Hydroxyethyl)-hydroxy-piperidinyl, (1-Hydroxy-1-methylethyl)-hydroxy-pyrrolidinyl, (1-Hydroxy-1-methylethyl)-hydroxy-piperidinyl, (1-Hydroxycyclopropyl)-hydroxy-pyrrolidinyl, (1-Hydroxycyclopropyl)-hydroxy-piperidinyl, (1-Hydroxy-cyclopropyl)-pyrrolidinyl, (1-Hydroxy-cyclopropyl)-piperidinyl, (1-Hydroxyethyl)-pyrrolidinyl, (1-Hydroxyethyl)-piperidinyl, (1-Hydroxy-1-methylethyl)-pyrrolidinyl, (1-Hydroxy-1-methylethyl)-piperidinyl, wobei die angegebenen Gruppen keine weiteren Substuenten aufweisen oder ein oder zwei Substuenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Hydroxy, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, CF₃ aufweisen.



Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der heterocyclischen Gruppen sind



worin X wie zuvor und insbesondere nachfolgend definiert ist, und

worin die angegebenen heterocyclischen Gruppen $R^1R^2N^-$ nicht weiter substituiert sind, oder

worin Methyl- oder Ethylgruppen durch Fluor ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein können, und worin ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome des durch die

- 5 Gruppe $R^1R^2N^-$ - gebildeten Heterocyclus unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, CN, CF₃, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, insbesondere C₁₋₃-Alkyl oder CF₃, vorzugsweise Methyl, Ethyl, CF₃ substituiert sind.

Gemäß einer ersten Ausführungsform ist die Gruppe X vorzugsweise eine C₂₋₄-Alkylen-

- 10 Brücke, besonders bevorzugt Ethylen oder Propylen, wobei ein oder zwei C-Atome einfach mit Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy, insbesondere Hydroxy, substituiert sein können, und wobei die Alkylen-Brücke mit C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl einfach und/oder unabhängig ein-, zwei- oder dreifach mit gleichen oder verschiedenen C₁₋₃-Alkyl-Gruppen substituiert sein kann, und wobei zwei Alkyl-Gruppen
- 15 unter Ausbildung einer 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-Gruppe oder eine Alkyl-Gruppe und eine Alkenyl-Gruppe unter Ausbildung einer 5 bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-Gruppe miteinander verbunden sein können. In der Gruppe X können ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder Cl, vorzugsweise F substituiert sein.

- 20 Gemäß einer zweiten Ausführungsform ist die Gruppe X vorzugsweise eine C₃₋₄-Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der $R^1R^2N^-$ -Gruppe unmittelbar benachbarte -CH₂-CH₂-Gruppe durch -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -CH₂-S- oder -CH₂-NR⁴⁻ ersetzt ist, besonders bevorzugt eine -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-S- oder -CH₂-CH₂-NR⁴⁻-Brücke, wobei die vorstehend für X angegebenen Bedeutungen einen
- 25 Substituenten ausgewählt aus C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl und C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl und/oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene C₁₋₄-Alkyl-Substituenten aufweisen können, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer 3 bis 7-gliedrigen oder eine Alkyl- und eine Alkenyl-Gruppe unter Ausbildung einer 5 bis 7-gliedrigen cyclischen Gruppe miteinander verbunden sein können. In der Gruppe X können ein oder mehrere C-
- 30 Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder Cl, vorzugsweise F substituiert sein.

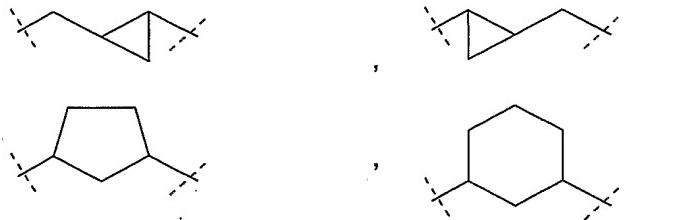
Besonders bevorzugte Bedeutungen von X sind daher Ethylen, Propylen, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-S- oder -CH₂-CH₂-NR⁴⁻.

- 35 Eine besonders bevorzugte Bedeutung von X ist unsubstituiertes Ethylen oder Propylen oder C₁₋₄-Alkylen, insbesondere Ethylen oder Propylen, das einen oder zwei gleiche oder

verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, Hydroxy und C₁₋₃-Alkyl und/oder einen C₂₋₆-Alkenyl- oder Cyclopropyl-Substituenten aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe oder eine Alkyl- und eine Alkenyl-Gruppe unter Ausbildung einer C₅₋₆-Cycloalkenyl-Gruppe miteinander verbunden

5 sein können. Besonders bevorzugt ist die Alkylen-Brücke ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten ausgewählt aus Methyl, Ethyl und i-Propyl substituiert, wobei zwei Alkyl-Gruppen wie angegeben unter Ausbildung einer cyclischen Gruppe miteinander verbunden sein können.

10 In der Bedeutung substituiertes Propylen besonders bevorzugte Bedeutungen sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



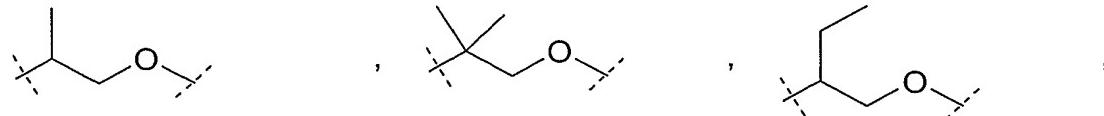
Darüber hinaus besonders bevorzugte Bedeutungen von X sind -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-S- oder -CH₂-CH₂-NR⁴-, insbesondere -CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH₂-O-

15 oder -CH₂-CH₂-NR⁴-, worin R⁴ H oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet, wobei die für X angegebenen Bedeutungen unsubstituiert sind oder einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor und C₁₋₃-Alkyl und/oder einen Cyclopropyl-Substituenten aufweisen, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer C₃₋₆- Cycloalkyl-Gruppe oder falls eine Alkyl-Gruppe den Rest R⁴ darstellt, unter Ausbildung einer

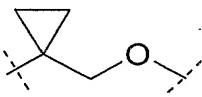
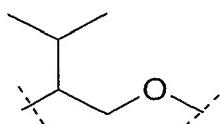
20 Pyrrolidin- oder Piperidin-Gruppe miteinander verbunden sein können. Besonders bevorzugt sind die zuvor für X genannten Bedeutungen ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten ausgewählt aus Methyl, Ethyl und i-Propyl substituiert, wobei zwei Alkyl-Gruppen wie angegeben unter Ausbildung einer cyclischen Gruppe miteinander verbunden sein können.

25

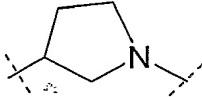
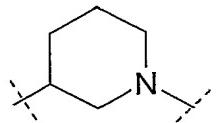
Eine besonders bevorzugte Bedeutung von X ist unsubstituiertes -CH₂-CH₂-O- oder substituiertes -CH₂-CH₂-O- ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



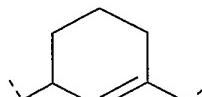
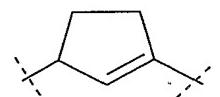
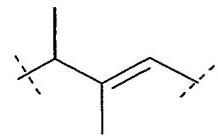
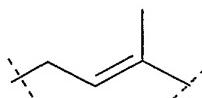
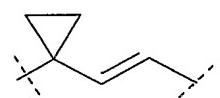
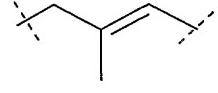
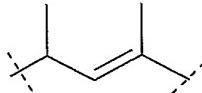
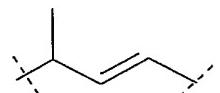
- 25 -



Ebenfalls eine besonders bevorzugte Bedeutung von X ist $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NCH}_3-$ oder substituiertes $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NCH}_3-$ ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 5 Weiterhin eine besonders bevorzugte Bedeutung von X ist $-\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$ oder substituiertes $-\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$ ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- Für X in der Bedeutung substituiertes Alkenylen ist vorstehend lediglich eine der beiden möglichen E/Z-Konfigurationen angegeben. Selbstverständlich ist auch die andere der beiden
- 10 E/Z-Konfigurationen erfindungsgemäß jeweils mit umfasst.

- Die Position der Imino-Gruppe innerhalb der Alkylenbrücke X ist vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe NR^1R^2 oder einer anderen benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-Atome nicht miteinander
- 15 benachbart sind.

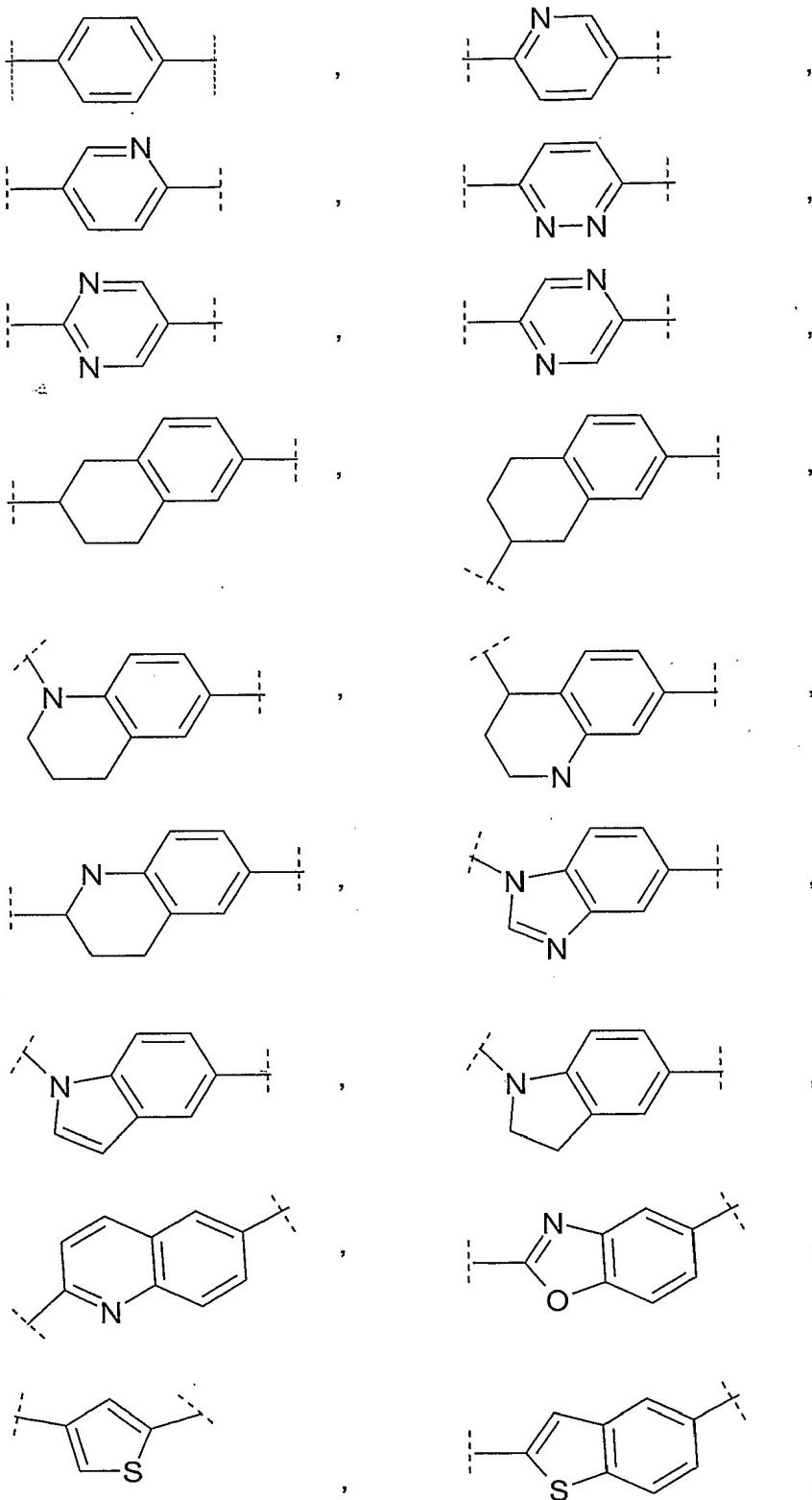
Bevorzugte Bedeutungen des Rests R^{10} sind $-\text{OH}$, Methoxy und Hydroxymethyl, insbesondere $-\text{OH}$.

Gemäß einer dritten Ausführungsform ist die Gruppe X eine -CH₂-Brücke, die unsubstituiert ist oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₃-Alkyl-Substituenten und/oder einem Substituenten ausgewählt aus C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl substituiert ist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung eines 3- bis 6-gliedrigen carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können. Gemäß dieser Ausführungsform ist X in der Bedeutung -CH₂- vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach mit Methyl substituiert, wobei zwei Methyl-Substituenten miteinander unter Bildung einer Cyclopropyl-Gruppe verbunden sein können. Diese dritte Ausführungsform bezüglich X ist insbesondere dann bevorzugt, wenn Y eine bicyclische Gruppe ist, wobei der 10 erste Ring der bicyclischen Gruppe mit X verbunden ist und der zweite Ring mit Z verbunden ist.

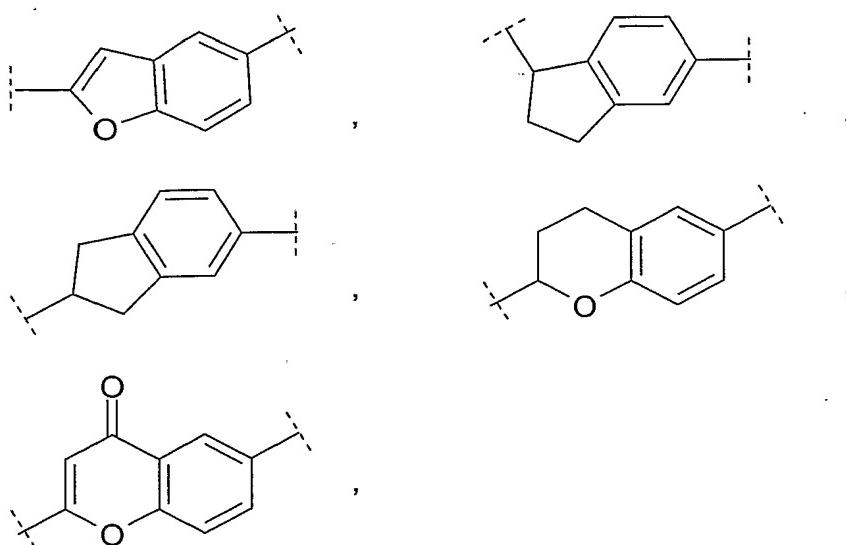
Die Brücke W bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung oder Ethylen, besonders bevorzugt eine Einfachbindung.

- 15 Die Brücke Z bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung oder Ethylen, das einen oder zwei Methyl-Substituenten aufweisen kann, die unter Ausbildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können. Besonders bevorzugt bedeutet Z eine Einfachbindung.
- 20 Die Gruppe Y besitzt vorzugsweise eine Bedeutung, die ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Chromanyl, Chromen-4-onyl, Benzothienyl, oder 25 Benzofuranyl, besonders bevorzugt Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R²¹ substituiert sein können.
- 30 Falls die Gruppe Y eine 6-gliedrige cyclische oder heterocyclische Gruppe ist, sind die Brücken X und Z vorzugsweise in para-Stellung mit der Gruppe Y verbunden.
- Besonders bevorzugt ist eine Bedeutung der Gruppe Y ausgewählt aus der Gruppe der 35 bivalenten cyclischen Gruppen

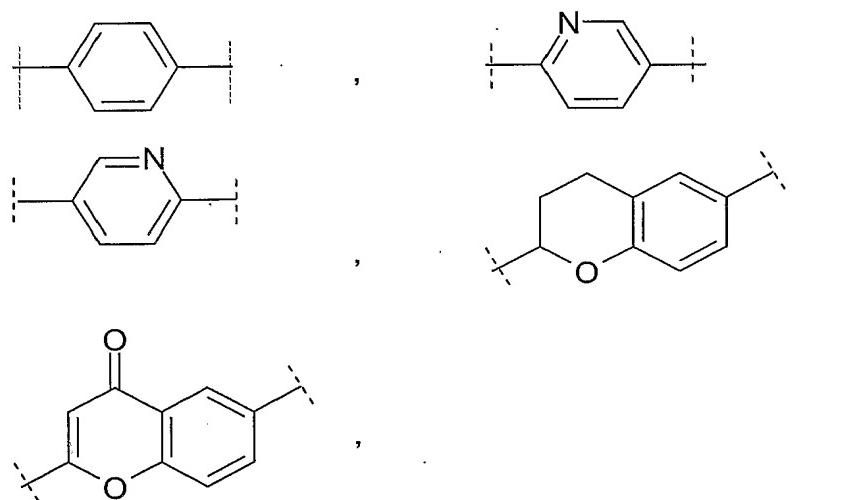
- 27 -



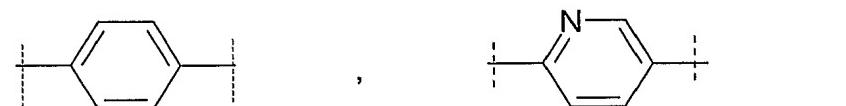
- 28 -



insbesondere weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf



ganz besonders bevorzugt weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf

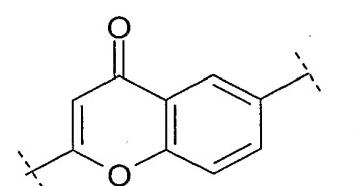
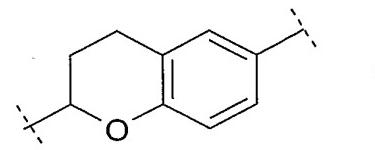
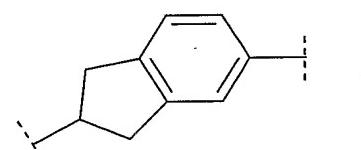
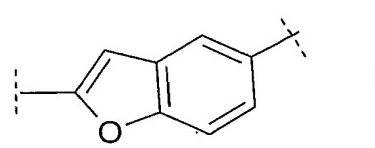
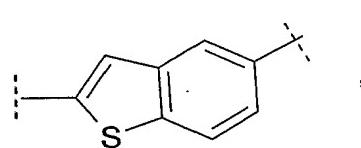
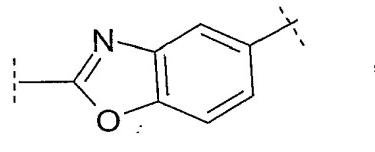
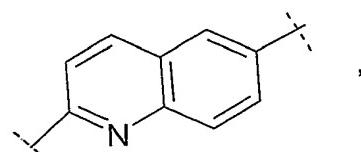
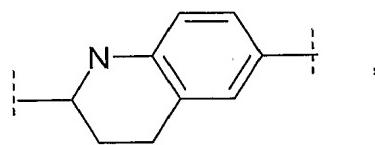
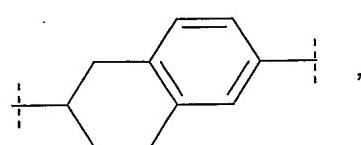


5

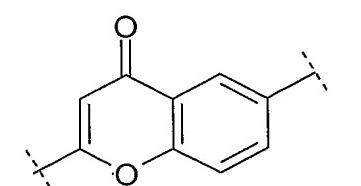
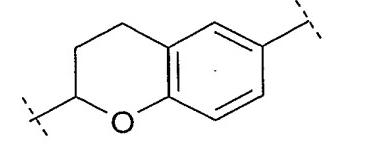
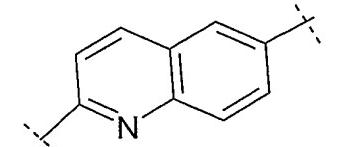
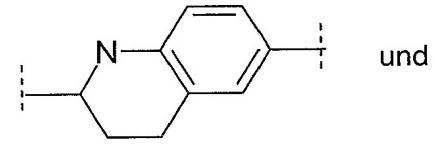
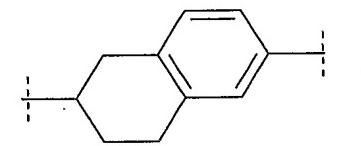
wobei die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰ substituiert sein können, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein.

- 29 -

Falls die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten bicyclischen Gruppen



insbesondere falls Y eine der folgenden Bedeutungen aufweist



wobei die vorstehend aufgeführten bicyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰ substituiert sein können, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-

- 5 Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,

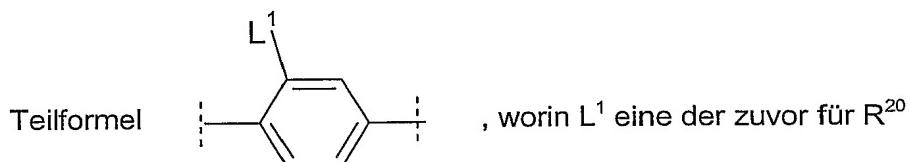
bedeutet die Brücke X vorzugsweise eine -CH₂-Gruppe, die gemäß der zuvor beschriebenen dritten Ausführungsform bezüglich X substituiert sein kann.

- 10 Die Gruppe Y ist vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert.

Besonders bevorzugte Substituenten R²⁰ der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, Hydroxy, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₂₋₄-Alkinyl, C₁₋₄-Alkoxy- carbonyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, 15 Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino- carbonyl-.

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R²⁰ der Gruppe Y sind ausgewählt aus der 20 Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₄- Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, im Falle eines Phenylrings auch Nitro.

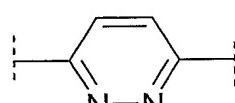
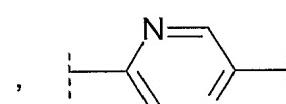
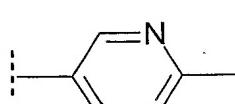
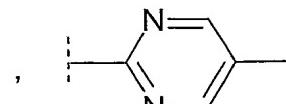
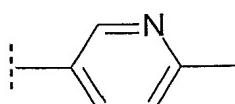
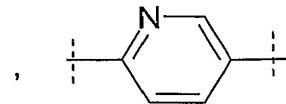
Ganz besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe Y substituiertes Phenyle der



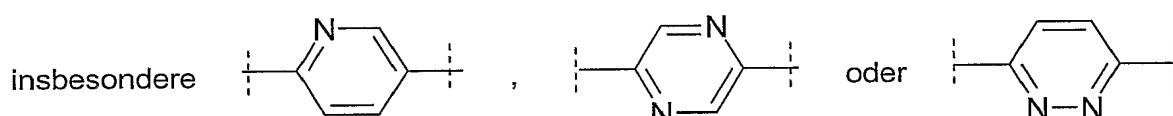
- 25 angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise F, Cl, Br, I, Methyl, Ethyl, Ethenyl, Ethinyl, CF₃, OCH₃, OCF₃, -CO-CH₃, -COOCH₃, CN oder NO₂, besitzt oder H bedeutet. Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten L¹ sind H, F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Ethenyl, Acetyl oder Methoxy, insbesondere H oder Methyl.
- 30 Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an

ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können.

Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



5



wobei die aufgeführten Gruppen, wie zuvor angegeben substituiert sein können.

- Besonders bevorzugte Substituenten R²⁰ der Gruppe A sind unabhängig voneinander Fluor,
10 Chlor, Brom, CF₃, Amino, Methoxy und C₁₋₃-Alkyl.

Vorzugsweise ist die Gruppen A unsubstituiert oder mit R²⁰, wie angegeben,
monosubstituiert.

- 15 Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B gemäß einer ersten bevorzugten Ausführungsform
sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl.
Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl. Die Gruppe B in den angegebenen
Bedeutungen kann ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, eine
Phenylgruppe zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein. Vorzugsweise ist die Gruppe

B unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert, insbesondere unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert. Im Falle einer Einfachsubstitution ist der Substituent vorzugsweise in para-Position zur Gruppe A.

- 5 Bevorzugte Substituenten R²⁰ der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, CHF₂, CHF₂-O-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₂₋₄-Alkinyl, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-.
- 10

Besonders bevorzugte Substituenten R²⁰ der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, CF₃, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und Trifluormethoxy.

- 15 Ganz besonders bevorzugte Substituenten R²⁰ der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Brom und Methoxy.

- Gemäß einer zweiten Ausführungsform ist die Bedeutung der Gruppe B vorzugsweise ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkenyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkinyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können. In den cyclischen Gruppen gemäß der zuvor angeführten Ausführungsform können ein oder mehrere C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen R²⁰ substituiert sein.

- 25 Besonders bevorzugt sind gemäß dieser Ausführungsform die Gruppen C₃₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkinyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cyclopentyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyclopentenyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyclohexyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyclohexenyl-C₁₋₃-alkyl-, Cycloheptyl-C₁₋₃-alkyl-, Cycloheptenyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, und wobei in cyclischen Gruppen ein oder mehrere C-Atome mit gleichen oder verschiedenen R²⁰ substituiert sein können.
- 30

- Ganz besonders bevorzugt bedeutet B gemäß dieser zweiten Ausführungsform Cyclohexenyl, das unsubstituiert ist oder 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten R²⁰, insbesondere Methyl, aufweist.

Nachfolgend werden bevorzugte Definitionen weiterer erfindungsgemäßer Substituenten angegeben:

- 5 R⁴ bedeutet vorzugsweise H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl-methyl, insbesondere H, Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-Propyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexymethyl. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R⁴ H oder Methyl.
- 10 Bevorzugt weist der Substituent R¹³ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen auf. Besonders bevorzugt bedeutet R¹³ H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl-. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R¹³ H oder C₁₋₄-Alkyl. Die zuvor angegebenen Alkylgruppen können einfach mit Cl oder ein- oder mehrfach mit F substituiert sein.
- 15 Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R¹⁵ sind H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R¹⁵ H, CF₃, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl.
- 20

- Der Substituent R¹⁶ bedeutet vorzugsweise H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl- oder ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R¹⁶ H, CF₃, C₁₋₃-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-.
- 25

- Vorzugsweise weist der Substituent R¹⁷ eine der für R¹⁶ als bevorzugt angegebenen Bedeutungen auf oder bedeutet Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl oder C₁₋₄-Alkylcarbonyl. Besonders bevorzugt besitzt R¹⁷ eine der für R¹⁶ als bevorzugt angegebenen Bedeutungen.
- 30

Vorzugsweise bedeutet einer oder bedeuten beide der Substituenten R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Wasserstoff.

Der Substituent R²⁰ bedeutet vorzugsweise Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl oder eine der für R²² als bevorzugt angegebenen Bedeutungen, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein 5 oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R²⁰ sind Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₃-Alkylcarbonyl und C₁₋₄-Alkoxy, wobei, wie eingangs definiert, 10 jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R²⁰ F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, Acetyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy.

15 Der Substituent R²² bedeutet vorzugsweise C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C₁₋₄-alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino-, Hydroxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, Aminocarbonylamino- oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-amino-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen von R²² sind C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₃-Alkylcarbonyl, Amino-, C₁₋₄-alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, worin ein oder 20 mehrere H-Atome durch Fluor ersetzt sein können.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R²¹ sind C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₃-alkyl, -SO₂-N(C₁₋₃-alkyl)₂ und Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-sulfonyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt 30 bedeutet R²¹ C₁₋₄-Alkyl oder CF₃.

Cy bedeutet vorzugsweise eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, insbesondere eine C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe, 35 eine C₅₋₇-Cycloalkenyl-Gruppe, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Aryl oder Heteraryl, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen

- 35 -

ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Cy sind C₃₋₆-Cycloalkyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl, die wie angegeben substituiert

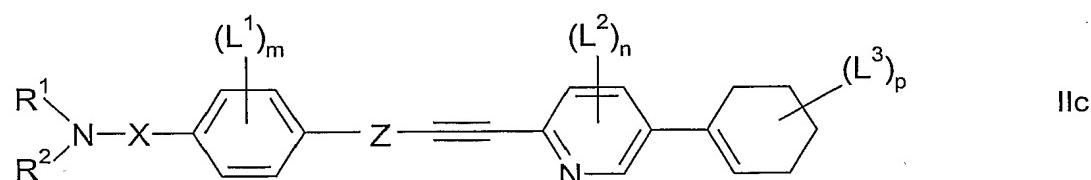
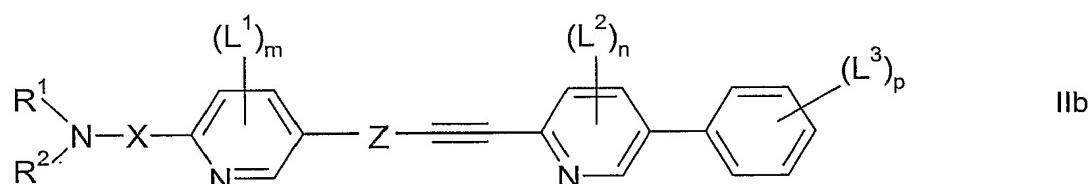
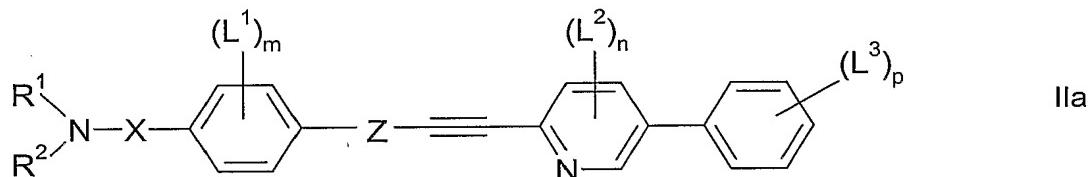
5 sein können.

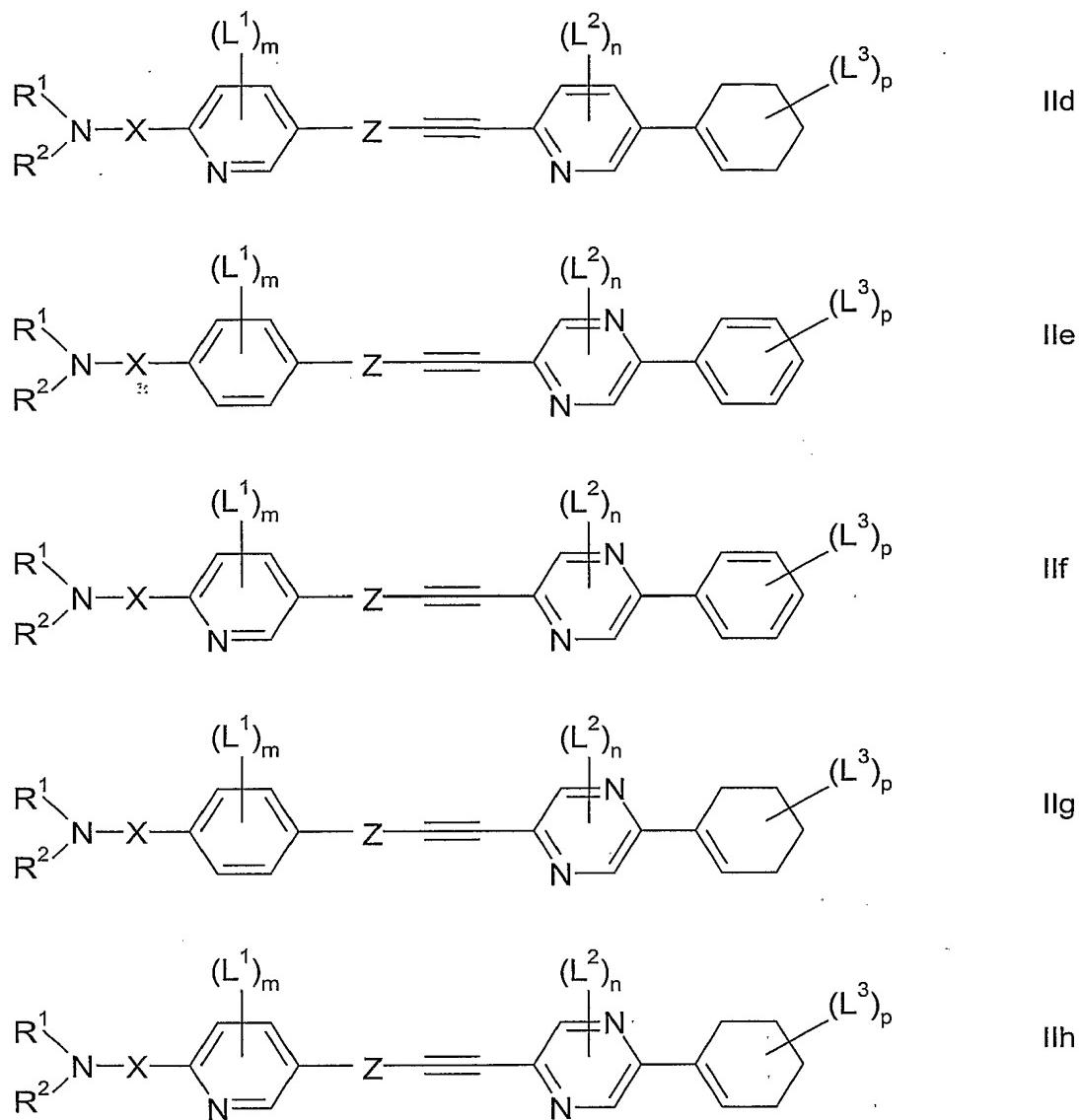
Der Begriff Aryl bedeutet vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl.

Der Begriff Heteroaryl umfasst vorzugsweise Pyridyl, Indolyl, Chinolinyl und Benzoxazolyl.

10 Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

15 Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen können mit einer allgemeinen Formel IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIf, IIg, IIh, insbesondere IIa, IIb, IIe und IIIf,





beschrieben werden, in der

R^1 , R^2 , X und Z eine der zuvor genannten bevorzugten Bedeutungen besitzen und

5

L^1 , L^2 ,

L^3 , unabhängig voneinander eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen besitzen,
und

10 m, n,

p unabhängig voneinander die Werte 0, 1 oder 2, p auch den Wert 3, bedeuten.

Insbesondere bedeuten in den Formeln IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg und IIh

Z eine Einfachbindung,

5 L¹ Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl,
Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro,

10 m 0 oder 1,

10 L² Fluor, Chlor, Brom, CN, Amino, CF₃, Methoxy und C₁₋₃-Alkyl,

n 0 oder 1,

15 L³ unabhängig voneinander ausgewählt aus den Bedeutungen Fluor, Chlor, Brom,
Cyano, Nitro, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, ω -Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy,
Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₂₋₄-Alkinyl, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, ω -(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-
20 (C₁₋₄-alkyl)-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-
carbonyl- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, besonders bevorzugt Fluor, Chlor,
Brom, Cyano, CF₃, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und Trifluormethoxy, mit der Maßgabe,
dass ein Phenyl-Ring nur einfach mit Nitro substituiert sein kann, und

p 0, 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2.

25

Ganz besonders bevorzugt bedeuten in den Formeln IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg und IIh

R¹ Prop-2-enyl, But-2-enyl, Prop-2-inyl, But-2-inyl, (1-Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl)-
30 methyl, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, 2,3-Dihydroxy-C₃₋₅-alkyl, und

R² H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-,
35 ω -(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl, Pyridyl und Benzyl, wobei in den genannten Resten (mit
Ausnahme von H) ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder
mehrfach mit F, C₁₋₃-Alkyl oder Hydroxy-C₁₋₃-Alkyl, und/oder ein oder zwei C-
Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF₃ oder CN substituiert

sein können, oder

R¹, R² sind miteinander verbunden und bilden zusammen mit dem N-Atom, an das diese gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe, die ausgewählt ist aus 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypiperidinyl, 3,5-Dihydroxypiperidinyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-pyrrolidinyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-piperidinyl, (1-Hydroxyethyl)-hydroxy-pyrrolidinyl, (1-Hydroxyethyl)-hydroxy-piperidinyl, (1-Hydroxy-1-methylethyl)-hydroxy-pyrrolidinyl, (1-Hydroxy-1-methylethyl)-hydroxy-piperidinyl, (1-Hydroxycyclopropyl)-hydroxy-pyrrolidinyl, (1-Hydroxycyclopropyl)-hydroxy-piperidinyl, (1-Hydroxy-cyclopropyl)-pyrrolidinyl, (1-Hydroxy-cyclopropyl)-piperidinyl, (1-Hydroxy-1-methylethyl)-pyrrolidinyl, (1-Hydroxy-1-methylethyl)-piperidinyl, wobei die angegebenen Gruppen keine weiteren Substituenten aufweisen oder ein oder zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Hydroxy, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, CF₃ aufweisen,

X Ethylen oder Propylen, das unsubstituiert ist oder einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, Hydroxy und C₁₋₃-Alkyl und/oder einen C₂₋₆-Alkenyl- oder Cyclopropyl-Substituenten aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe oder eine Alkyl- und eine Alkenyl-Gruppe unter Ausbildung einer C₅₋₆-Cycloalkenyl-Gruppe miteinander verbunden sein können, oder

-CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O- oder -CH₂-CH₂-NR⁴-, welche unsubstituiert sind oder einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor und C₁₋₃-Alkyl und/oder einen Cyclopropyl-Substituenten aufweisen, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe oder falls eine Alkyl-Gruppe den Rest R⁴ darstellt, unter Ausbildung einer Pyrrolidin- oder Piperidin-Gruppe miteinander verbunden sein können.

Die in dem experimentellen Teil aufgeführten Verbindungen, einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, sind erfindungsgemäß bevorzugt.

Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,

5 Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

Die Bezeichnung C_{1-n}-Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele

solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-
10 Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

Die Bezeichnung C_{1-n}-Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen.

Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen (-CH₂-), Ethylen (-CH₂-CH₂-), 1-Methyl-ethylen
15 (-CH(CH₃)-CH₂-), 1,1-Dimethyl-ethylen (-C(CH₃)₂-CH₂-), n-Prop-1,3-ylen (-CH₂-CH₂-CH₂-), 1-
Methylprop-1,3-ylen (-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 2-Methylprop-1,3-ylen (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), etc.,
sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

Der Begriff C_{2-n}-Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte
20 oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C=C-

Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-
Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-
Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl-, 5-
Hexenyl etc..

25

Der Begriff C_{2-n}-Alkinyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte
oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C≡C-
Dreifachbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, iso-
Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl,
30 4-Pentinyl, 3-Methyl-2-butinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

35

Der Begriff C_{1-n}-Alkoxy bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-O-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben
definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy,
n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-
Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

- 40 -

Der Begriff C_{1-n}-Alkylthio bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-S-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, iso-Propylthio, n-Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

5

Der Begriff C_{1-n}-Alkylcarbonyl bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-

10 Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

Der Begriff C_{3-n}-Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocyclohexylische, vorzugsweise monocyclohexylische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen.

Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,

15 Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1.]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbonyl, Norcaryl, Adamantyl, etc..

Der Begriff C_{5-n}-Cycloalkenyl bezeichnet eine einfach ungesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocyclohexylische, vorzugsweise monocyclohexylische Gruppe mit 5 bis n C-Atomen.

20 Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, etc..

Der Begriff C_{3-n}-Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine C_{3-n}-Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n}-Cycloalkyl wie oben definiert ist.

25

Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc.. Eine besonders bevorzugte Bedeutung von "Aryl" ist Phenyl.

30

Der Begriff Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino- bezeichnet einen 4- bis 7-gliedrigen Ring, der 3 bis 6 Methylen-Einheiten sowie eine Imino-Gruppe aufweist, wobei die Bindung zum Rest des Moleküls über die Imino-Gruppe erfolgt.

35 Der Begriff Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl bezeichnet einen zuvor definierten Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-Ring, der über die Imino-Gruppe mit einer Carbonyl-Gruppe verbunden ist.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind

- 5 Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl),
10 Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinozilinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxaliny, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl, Diazepinyl, Acridinyl, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten Vertreter heterocyclischer, aromatischer Ringsysteme, insbesondere der oben aufgeführten Ringsysteme. Beispiele solcher partiell hydrierten
15 Heterocyclen sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl, Oxazolidinyl, Oxazolinyl, Oxazepinyl, etc.. Besonders bevorzugt bedeutet Heteroaryl ein heteroaromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem.

- Begriffe, wie C₃₋₇-Cycloalkyl-C_{1-n}-alkyl, Aryl-C_{1-n}-alkyl, Heteroaryl-C_{1-n}-alkyl, etc. bezeichnen 20 C_{1-n}-Alkyl, wie oben definiert, das mit einer C₃₋₇-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist.

- Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der 25 angegebenen Bedeutungen. So können beispielsweise in der Gruppe Di-C₁₋₄-alkyl-amino die beiden Alkylgruppen die gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen.

- Der Begriff "ungesättigt", beispielsweise in "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy 30 verwendet wird, umfasst neben den einfach oder mehrfach ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden vollständig ungesättigten Gruppen, insbesondere jedoch die ein- und zweifach ungesättigten Gruppen.

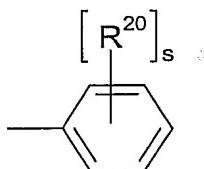
- Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die 35 so bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit den

angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Die vorstehend und nachfolgend verwendete Schreibweise, bei der in einer cyclischen

- 5 Gruppe eine Bindung eines Substituenten zur Mitte dieser cyclischen Gruppe hin dargestellt ist, bedeutet, sofern nicht anders angegeben, dass dieser Substituent an jede freie, ein H-Atom tragende Position der cyclischen Gruppe gebunden sein kann.

So kann in dem Beispiel



der Substituent R²⁰ im Fall s = 1 an

- 10 jede der freien Positionen des Phenylrings gebunden sein; im Fall s = 2 können unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten R²⁰ an unterschiedliche, freie Positionen des Phenylrings gebunden sein.

- Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein. Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine
- 15 Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-,
- 20 Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-Gruppe, in der

- 25 R_e eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C₁₋₃-alkylgruppe,
- R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und
- 30 R_g ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

- 5 Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluorierte Alkylreste sind Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluorierte Alkoxyreste sind Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluorierte Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure,
- 15 Schewelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach den nachfolgend näher erläuterten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhalten.
- 25 In den beiden nachfolgenden Reaktionsschemata A und B wird die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen A.5 und B.5 dargestellt, wobei R¹, R², X, Y, Z, W, A und B eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen aufweisen. Hal bedeutet Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Brom oder Iod, besonders bevorzugt Iod.
- 30 Gemäß Reaktionsschema A wird die Halogenverbindung A.1 mit der Alkinverbindung A.2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt. Eine hierbei bevorzugte Menge an Kupfer(I)iodid liegt im Bereich von 1 bis 15 mol%,
- 35 insbesondere von 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1.

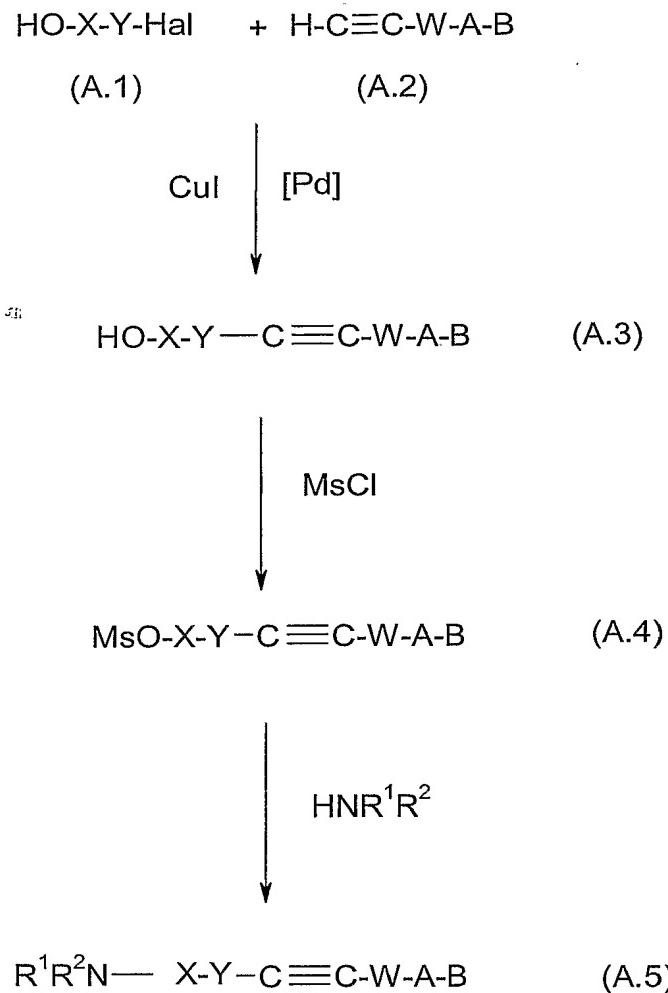
Geeignete Palladium-Katalysatoren sind beispielsweise $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dpf})\text{Cl}_2$. Der Palladium-Katalysator wird vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 15 mol%, insbesondere 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1 eingesetzt.

- 5 Geeignete Basen sind insbesondere Amine, wie beispielsweise Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin, sowie Cs_2CO_3 . Die Base wird vorzugsweise mindestens in equimolarer Menge bezogen auf das Edukt A.1, im Überschuss oder auch als Lösungsmittel eingesetzt. Des weiteren sind geeignete Lösungsmittel Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran; einschließlich deren Gemische. Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum
10 von etwa 2 bis 24 Stunden in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

Die erhaltene Alkinverbindung A.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit Methansulfonsäurechlorid zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt. Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind dem Fachmann als solche bekannt. Vorteilhafte
15 Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Dichlormethan. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen üblicherweise in einem Bereich von 0 bis 30°C.

Die das Methansulfonat-Derivat A.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Methansulfonat-Derivat A.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin H-NR¹R² zu dem Endprodukt A.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt.
20 Besitzt das Amin H-NR¹R² eine weitere primäre oder sekundäre Aminfunktion, so wird diese vorteilhaft vorher mit einer Schutzgruppe versehen, die nach beendeter Reaktion unter Verwendung literaturbekannter Verfahren wieder abgespalten werden kann. Das so erhaltene Produkt kann beispielsweise durch Umsetzung mit einer entsprechenden Säure in die
25 Salzform überführt werden. Ein hierbei bevorzugtes molares Verhältnis des Derivats A.4 zur Aminverbindung liegt im Bereich von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5. Geeignete Lösungsmittel sind Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische.
30 Die Umsetzung zum Produkt A.5 erfolgt vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

Reaktionsschema A:



- 5 Gemäß Reaktionsschema B wird die Halogenverbindung B.2 mit der Alkinverbindung B.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den
 10 Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

Die erhaltene Alkinverbindung B.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit Methansulfonsäurechlorid zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt. Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind wiederum dem zu Schema A Gesagtem zu
 15 entnehmen.

Die das Methansulfonat-Derivat B.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Methansulfonat-Derviat B.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin H-NR¹R² zu dem Endprodukt B.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt. Auch hier finden die Ausführungen zu Schema A Anwendung.

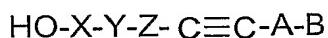
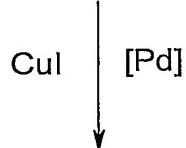
5

Reaktionschema B:

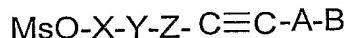


(B.1)

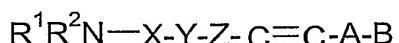
(B.2)



(B.3)



(B.4)



(B.5)

10

Gemäß dem weiteren Reaktionsschema C wird die Halogenverbindung C.1 mit der Alkinverbindung C.2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu dem Produkt C.3 umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

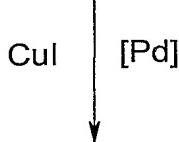
15

Reaktionsschema C:



(C.1)

(C.2)



(C.3)

5

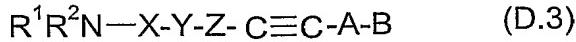
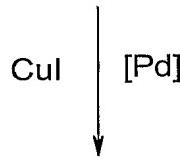
Eine hierzu alternative Synthese ist in dem Reaktionsschema D dargestellt. Hiernach wird die Halogenverbindung D.2 mit der Alkinverbindung D.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu dem Produkt D.3 umgesetzt. Auch hier sind die Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, den Erläuterungen zu Reaktionsschema A zu entnehmen.

15 Reaktionsschema D:



(D.1)

(D.2)



(D.3)

- 20 Die Umsetzungen gemäß der Schemata A, B, C und D sind besonders vorteilhaft mit den entsprechenden Iod-Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 durchzuführen. Für den Fall, dass Hal in den Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 Brom bedeutet, ist es vorteilhaft diese zuvor in die entsprechende Iodverbindung zu überführen. Ein hierbei besonders vorteilhaftes Verfahren ist die Aryl-Finkelstein-Reaktion (Klapars, Artis; Buchwald, Stephen L.. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. Journal of the American Chemical Society (2002), 124(50), 14844-14845). So kann beispielsweise die

Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 mit Natriumiodid in Gegenwart von *N,N'*-Dimethyl-ethyleniamin und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zur entsprechenden Iodverbindung umgesetzt werden. Ein hierbei vorteilhaftes molaren Verhältnis der Halogenverbindung zu Natriumiodid ist 1 : 1,8 bis 1 : 2,3. *N,N'*-Dimethyl-ethyleniamin wird 5 vorteilhaft in einem molaren Verhältnis von 10 bis 30 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 eingesetzt. Bevorzugte Mengen an Kupfer(I)iodid liegen im Bereich von 5 bis 20 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2. Ein hiebei geeignetes Lösungsmittel ist beispielsweise 1,4-Dioxan. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von etwa 20 bis 110°C. Die Umsetzung ist nach 2 10 bis 72 Stunden im wesentlichen beendet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorteilhaft auch nach den in den nachfolgenden Beispielen beschriebenen Verfahren zugänglich, wobei diese hierzu auch mit dem Fachmann 15 beispielsweise aus der Literatur bekannten Verfahren kombiniert werden können.

Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation 20 aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, 25 Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(−)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, 30 entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen 35 kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze

aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, 5 vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, 10 dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch 15 verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit 20 Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten 25 Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, insbesondere des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

30 Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische 35 Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

- 50 -

Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen

5 Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen,

10 Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

15 Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Adipositas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa. Die Indikation Adipositas umfasst vor allem exogener Adipositas, hyperinsulinärer Adipositas, hyperplasmischer Adipositas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Adipositas,

20 hypothyroider Adipositas, hypothalamischer Adipositas, symptomatischer Adipositas, infantiler Adipositas, Oberkörperadipositas, alimentärer Adipositas, hypogonadaler Adipositas, zentraler Adipositas. Des weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen.

25 Erfindungsgemäße Verbindungen können insbesondere geeignet sein, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen.

Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH

30 in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen zählen.

- Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung weiterer Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere solcher die mit Adipositas einhergehen, wie beispielsweise von Diabetes, Diabetes mellitus, insbesondere Typ II Diabetes, Hyperglykämie, insbesondere chronischer Hyperglykämie, diabetischen
- 5 Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet.
- 10 Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.
- Ein weiteres Indikationsgebiet, für das die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft geeignet sind, ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionssstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, wobei die überaktive Blase und der Harndrang mit oder nicht mit benigner Prostatahyperplasie in Verbindung zu stehen brauchen.
- 20 Allgemein sind die erfindungsgemäßen Verbindungen potentiell geeignet, Abhängigkeiten, wie beispielsweise Alkohol- und/oder Nikotinabhängigkeit, und/oder Entzugssymptome, wie beispielsweise eine Gewichtszunahme bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern, vorzubeugen und/oder zu behandeln. Unter "Abhängigkeit" wird hier allgemein ein unwiderstehlicher Drang, ein Suchtmittel einzunehmen und/oder bestimmte Handlungen auszuführen, insbesondere um entweder ein Gefühl des Wohlbefindens zu erzielen oder um Missemmpfindungen auszuschalten, verstanden. Insbesondere wird hier unter "Abhängigkeit" eine Suchtmittel-Abhängigkeit verstanden. Unter "Entzugssymptomen" werden hier allgemein Symptome verstanden, die beim Entzug von Suchtmitteln bei von einer oder mehreren solcher Suchtmitteln abhängigen Patienten auftreten oder auftreten können. Die
- 25 erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere potentiell als Wirkstoffe zur Reduzierung oder zum Beenden des Konsums von Tabak, zur Behandlung oder Vorbeugung einer Nikotin-Abhängigkeit und/oder zur Behandlung oder Vorbeugung von Nikotin Entzugssymptomen, zur Reduzierung des Verlangens nach Tabak und/oder Nikotin und allgemein als Mittel gegen das Rauchen geeignet. Weiterhin können die erfindungsgemäßen
- 30 Verbindungen nützlich sein, um der bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern typischen Gewichtszunahme vorzubeugen oder diese zumindest zu reduzieren. Die Substanzen
- 35

können weiterhin als Wirkstoffe geeignet sein, die das Verlangen auf und/oder einen Rückfall in eine Abhängigkeit von Suchtmitteln verhindern oder zumindest reduzieren. Unter Suchtmittel werden insbesondere aber nicht ausschließlich psycho-motorisch aktive Substanzen, wie Betäubungsmittel oder Rauschdrogen, insbesondere Alkohol, Nikotin,

- 5 Kokain, Amphetamine, Opiate, Benzodiazepine und Barbiturate verstanden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder 10 inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils einmal bis dreimal täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher 15 beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder 20 deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

Neben Arzneimitteln umfasst die Erfindung auch Zusammensetzungen, enthaltend

- 25 mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche Zusammensetzungen können beispielsweise auch Lebensmittel, die fest oder flüssig sein können, sein, in die die erfindungsgemäße Verbindung eingearbeitet ist.

- 30 Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen 35 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
 - Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,

- 53 -

- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- 5 - Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

10 Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline, α -Glucosidase Inhibitoren, β 3 Adreno Rezeptor 15 Agonisten.

Insulin Sensibilisatoren umfassen Glitazone, insbesondere Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze (vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-20 1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolzamide, Acetohexamide, Glyclopypyramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von Insulin 25 Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

30 Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus Escherichia coli oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus 35 Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

5 α -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitate.

10 β 3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

15 Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipizid, Glyburide.

Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren, DPPIV Blocker, GLP-1 oder GLP-1 Analoge, SGLT-2 Inhibitoren.

20 Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.

Ein Beispiel eines Glykations Inhibitors ist Pimagedine.

25 Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

DPPIV Blocker sind beispielsweise LAF237 (Novartis), MK431 (Merck) sowie 815541, 823093 und 825964 (alle GlaxoSmithkline).

30 GLP-1 Analoge sind beispielsweise Liraglutide (NN2211) (NovoNordisk), CJC1131 (ConjuChem), Exenatide (Amylin).

SGLT-2 Inhibitoren sind beispielsweise AVE-2268 (Aventis) und T-1095 (Tanabe, Johnson&Johnson).

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).

- 5 Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

- 10 Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine, Fluoxetin, Sibutramine, Baiamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas umfassen Lipstatin.

- 15 Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-Adipositas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die β_3 Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Anti-Adipositas oder anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben:
- 20 Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokinin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine, Fenfluramine, oder ein 5-HT2C Agonist wie BVT.933 oder APD356, oder Duloxetin), ein Dopamin-Agonist (wie beispielsweise Bromocriptine oder Pramipexol), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist (Rimonabant, ACOMPLIA TM), ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Fettsäuresynthase (FAS) Antagonist, ein Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukagon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie beispielsweise Exendin, AC 2993, CJC-1131, ZP10 oder GRT0203Y, DPPIV Hemmer
- 25
- 30
- 35

und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine. Zudem sind in diesem Zusammenhang Therapieformen zu erwähnen, die durch Steigerung der Fettsäureoxidation in peripherem Gewebe zu Gewichtsverlust führen, wie beispielsweise Hemmer der Acetyl-CoA Carboxylase.

5

Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

10 Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).

15 Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.

Kalium-Kanal Öffner umfassen Levocromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

20 Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil, Valsartan, Irbesartan, CS-866, E4177.

Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

25 HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.

Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.

30 Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen z.B. Medikamente die den HDL Speigel erhöhen, wie z.B. Nikotinsäure und deren Derivate bzw. Zubereitungen, wie z.B Niaspan, sowie Agonisten des Nikotinsäurerezeptors.

35 Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs), insbesondere COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Meloxicam oder Ibuprofen.

Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam, Alprazolam, Fludiazepam.

Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine,

- 5 Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

- 10 In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass erfindungsgemäße Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein
15 Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst, dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts, beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten
20 und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind. Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine kosmetische Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung, oder eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen
25 Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine diagnostizierte Adipositas, Bulimie, Diabetes und/ oder keine diagnostizierten Miktionsstörungen, insbesondere Harninkontinenz aufweisen. Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen
30 geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, ¹H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne

5 Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt.

Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70 my) oder Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200 µm, Artikel-Nr: 10 1.01097.9050) verwendet. Die bei den Fliessmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel.

Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH₃-Lösungen beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH₃ in Wasser. Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der 15 angegebenen Konzentrationen.

Bei den asymmetrischen Dihydroxylierungen werden die von der Firma Aldrich vertriebenen „AD-Mix-Alpha“ (Artikelnummer: 39,275-8) und „AD-Mix-Beta“ (Artikelnummer: 39,276-6) verwendet.

Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern 20 gemessen:

Analytische Säulen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min;

Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methoden A, B, C und D)

- 59 -

Methode A:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Methode B:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
4	10	90
10	10	90
11	90	10

5

Methode C:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
8	50	50
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Methode D:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
4	10	90
12	10	90
13	90	10

Analytische Säulen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), Bonus-RP C14; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methode E)

10

Methode E:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Präparative Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm; 30 x 100 mm; Säulentemperatur: Raumtemperatur; Fluss: 30 mL / min; Detektion bei 254 nm.

- 5 Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.
 Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.
 Temperaturen werden in Grad Celsius (°C) angegeben; Zeiträume werden in der Regel in
 10 Minuten (min), Stunden (h) oder Tage (d) angegeben.
 Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

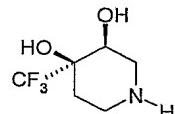
Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

15	abs.	absolut
	CDI	Carbonyldiimidazol
	Cyc	Cyclohexan
	DCM	Dichlormethan
	DIPE	Diisopropylether
20	DMF	Dimethylformamid
	dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
	EtOAc	Essigsäureethylester
	EtOH	Ethanol
	i. vac.	im Vakuum
25	MeOH	Methanol
	MTBE	Methyl-tert-butylether
	PE	Petrolether
	RT	Raumtemperatur (ca. 20°C)
	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid-hydrat
30	THF	Tetrahydrofuran

verd.	verdünnnt
→*	kennzeichnet die Bindungsstelle eines Rests

Amin A1

- 5 (3S,4R)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol



A1a 1-Benzyl-4-trifluormethyl-pyridiniumchlorid

Zu einer Lösung von 10.0 g (65.94 mmol) 4-Trifluormethyl-pyridin in 40 mL Acetonitril wird eine Lösung von 7.59 mL (65.94 mmol) Benzylchlorid in 10 mL Acetonitril zugegeben und das
10 Gemisch 2 h bei 80 °C gerührt. Weitere 1.5 mL Benzylchlorid werden zugegeben und das Gemisch 22 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT gekühlt und mit MTBE versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit MTBE gewaschen, i. vac. getrocknet und im Exsikkator gelagert.

Ausbeute: 14.48 g (80% d. Theorie)

15 C₁₃H₁₁F₃N * Cl (M= 273.681)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 238 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 238

A1b 1-Benzyl-4-trifluormethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

Zu einer Lösung von 14.48 g (52.91 mmol) 1-Benzyl-4-trifluormethyl-pyridiniumchlorid in 100 mL EtOH wird unter starker Kühlung bei 0 °C portionsweise 3.0 g (79.36 mmol) NaBH₄ zugegeben, anschliessend die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei 14 °C gerührt. Unter Kühlung werden innerhalb von 30 min 50 mL Wasser und anschliessend 50 mL EtOH zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 30 min gerührt, die entstandene Suspension filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

25 Ausbeute: 11.72 g (92% d. Theorie)

C₁₃H₁₄F₃N (M= 241.252)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 242 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 242

HPLC-MS: 3.60 min (Methode B)

30 A1c (3S,4R)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

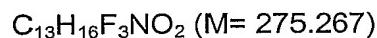
43.80 g AD-Mix-Beta werden in 3 L tert-Butanol/Wasser (1:1) vorgelegt und 20 min bei RT gerührt. Das Gemisch wird auf 0 °C gekühlt, 2.97 g (31.25 mmol) Methansulfonamid und 7.54 g (31.25 mmol) 1-Benzyl-4-trifluormethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin werden zugegeben, das Kühlbad entfernt und 8 d bei RT gerührt. Weitere 22 g AD-Mix-Beta und 1.5 g

- 62 -

Methansulfonamid werden zugegeben und erneut 7 d bei RT gerührt. 11.2 g Natriumsulfit werden zugegeben und 1 h gerührt. 200 mL halbgesättigte NaHCO₃-Lösung werden zugegeben und die wässrige Phase mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt

5 wird mittels MPLC-MS (Grom-Sil 120 ODS 4, 10 µm, Gradient 0.15% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 90:10 → 10:90 in 10 Min.) gereinigt. Die Eluate werden vereinigt, i. vac. eingeengt und mit 100 mL halbgesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt.

10 Ausbeute: 1.51 g (17% d. Theorie)



ber.: Molpeak (M+H)⁺: 276 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 276

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

15 A1d (3S,4R)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

Ein Gemisch von 1.50 g (5.45 mmol) (3S,4R)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol und 170 mg Pd/C (10%) in 17 mL MeOH wird bei RT und 3 bar Wasserstoffdruck 5 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 910 mg (90% d. Theorie)

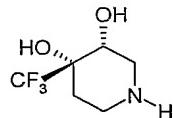
20 C₆H₁₀F₃NO₂ (M= 185.144)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 186 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 186

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 7:3:0.3)

Amin A2

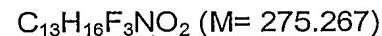
25 (3R,4S)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol



A2a (3R,4S)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A1c ausgehend von 5.8 g (24.04 mmol) 1-Benzyl-4-trifluormethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin und AD-Mix-Alpha erhalten. Das Rohprodukt wird mittels HPLC-MS gereinigt.

Ausbeute: 1.09 g (16% d. Theorie)



ber.: Molpeak (M+H)⁺: 276 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 276

HPLC-MS: 3.70 min (Methode A)

- 63 -

A2b (3R,4S)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A1d ausgehend aus 1.09 g (3.96 mmol) (3R,4S)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 665 mg (91% d. Theorie)

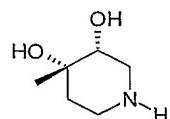
5 C₆H₁₀F₃NO₂ (M= 185.144)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 186 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 186

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 7:3:0.3)

Amin A3

10 (3R,4S)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol



A3a 1-Benzyl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

Das Produkt wird analog A1b ausgehend von 10.0 g (45.5 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-pyridiniumchlorid erhalten.

15 Ausbeute: 7.15 g (84% d. Theorie)

C₁₃H₁₇N (M= 187.281)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 188 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 188

R_f-Wert: 0.95 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

20 A3b (3R,4S)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol

Unter Stickstoffatmosphäre werden 14 g AD-Mix-Alpha in 50 mL Wasser und 50 mL tert-Butanol vorgelegt und die Mischung 20 min bei RT gerührt. Anschliessend wird auf 0°C gekühlt, 0.95 g (10.0 mmol) Methansulfonsäureamid und 1.87 g (10.0 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin zugegeben, das Kühlbad entfernt und das

25 Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch werden 3.5 g Natriumsulfit zugegeben und 1 h nachgerührt. Man versetzt mit 200 mL DCM und 200 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung, trennt die organische Phase ab und extrahiert diese mit 100 mL KHSO₄-Lösung. Die wässrige Phase wird mit gesättigter K₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt, mit 200 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des
30 Trocken- und Lösungsmittels wird das Rohprodukt chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 1.23 g (56% d. Theorie)

C₁₃H₁₉NO₂ (M= 221.296)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 222 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 222

35 R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

A3c (3R,4S)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 1.23 g (5.57 mmol) (3R,4S)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

5 Ausbeute: 730 mg (quant. Ausbeute)

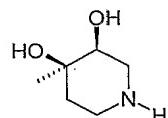
$C_6H_{13}NO_2$ ($M= 131.173$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 132 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 132

HPLC-MS: 0.93 min (Methode C)

10 Amin A4

(3S,4R)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol



A4a (3S,4R)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 5.0 g (26.7 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-1,2,3,6-

15 tetrahydro-pyridin und AD-Mix-Beta erhalten.

Ausbeute: 4.68 g (79% d. Theorie)

$C_{13}H_{19}NO_2$ ($M= 221.296$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 222 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 222

R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

20

A4b (3S,4R)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 4.68 g (21.14 mmol) (3S,4R)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 2.33 g (84% d. Theorie)

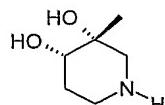
25 $C_6H_{13}NO_2$ ($M= 131.173$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 132 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 132

R_f -Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Amin A5

30 (3R,4S)-3-Methyl-piperidin-3,4-diol



A5a 1-Benzyl-3-methyl-pyridiniumchlorid

Das Produkt wird analog A1a ausgehend von 41.8 mL (430 mmol) 3-Methylpyridin erhalten.

- 65 -

Ausbeute: 73.8 g (78% d. Theorie)

$C_{13}H_{14}N \cdot Cl$ ($M= 219.710$)

ber.: Molpeak (M^+): 184 gef.: Molpeak (M^+): 184

5 A5b 1-Benzyl-5-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

Das Produkt wird analog A1b ausgehend von 40.0 g (182 mmol) 1-Benzyl-3-methyl-pyridiniumchlorid erhalten.

Ausbeute: 14.9 g (44% d. Theorie)

$C_{13}H_{17}N$ ($M= 187.281$)

10 ber.: Molpeak ($M+H^+$): 188 gef.: Molpeak ($M+H^+$): 188

R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1)

A5c (3R,4S)-1-Benzyl-3-methyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 7.5 g (40.0 mmol) 1-Benzyl-5-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin und AD-Mix-Alpha erhalten.

Ausbeute: 5.73 g (65% d. Theorie)

$C_{13}H_{19}NO_2$ ($M= 221.296$)

ber.: Molpeak ($M+H^+$): 222 gef.: Molpeak ($M+H^+$): 222

R_f -Wert: 0.63 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

20

A5d (3R,4S)-3-Methyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 5.73 g (25.9 mmol) (3R,4S)-1-Benzyl-3-methyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 3.4 g (quant. Ausbeute)

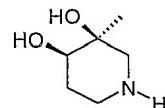
25 $C_6H_{13}NO_2$ ($M= 131.173$)

ber.: Molpeak ($M+H^+$): 132 gef.: Molpeak ($M+H^+$): 132

R_f -Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Amin A6

30 (3S,4R)-3-Methyl-piperidin-3,4-diol

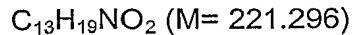


A6a (3S,4R)-1-Benzyl-3-methyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 7.5 g (40.0 mmol) 1-Benzyl-5-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin und AD-Mix-Beta erhalten.

35 Ausbeute: 7.42 g (84% d. Theorie)

- 66 -



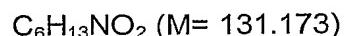
ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 222 gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 222

R_f -Wert: 0.63 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

5 A6b (3S,4R)-3-Methyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 8.86 g (40.0 mmol) (3S,4R)-1-Benzyl-3-methyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 5.03 g (96% d. Theorie)

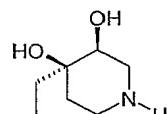


10 ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 132 gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 132

R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 5:5:0.5)

Amin A7

(3S,4R)-4-Ethyl-piperidin-3,4-diol

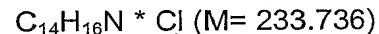


15

A7a 1-Benzyl-4-ethyl-pyridiniumchlorid

Das Produkt wird analog A1a ausgehend von 100 mL (933 mmol) 4-Ethylpyridin erhalten.

Ausbeute: 143 g (66% d. Theorie)



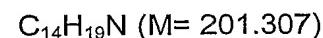
20 ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 198 gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 198

R_f -Wert: 0.12 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

A7b 1-Benzyl-4-ethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

Das Produkt wird analog A1b ausgehend von 143 g (614 mmol) 1-Benzyl-4-ethyl-pyridiniumchlorid erhalten.

Ausbeute: 99 g (80% d. Theorie)



ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 202 gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 202

R_f -Wert: 0.91 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

30

A7c (3S,4R)-1-Benzyl-4-ethyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 14.37 g (71.4 mmol) 1-Benzyl-4-ethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin und AD-Mix-Beta erhalten.

Ausbeute: 11.46 g (68% d. Theorie)

35 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \text{ (M= 235.322)}$

- 67 -

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 236 gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 236
 R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

A7d (3S,4R)-4-Ethyl-piperidin-3,4-diol

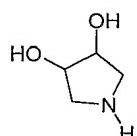
- 5 Das Produkt kann analog A1d ausgehend von (3S,4R)-1-Benzyl-4-ethyl-piperidin-3,4-diol erhalten werden.

Analog zur beschriebenen Sequenz kann das Enantiomer (3R,4S)-4-Ethyl-piperidin-3,4-diol erhalten werden.

10

Amin A8

cis-Pyrrolidin-3,4-diol



A8a 1-Benzyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol

- 15 Zu einer Lösung von 10 mL (127 mmol) 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol in 100 mL Acetonitril werden 14.6 mL (127 mmol) Benzylchlorid zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch auf 45°C erwärmt. Nach 1.5 h wird zur Suspension 300 mL MTBE gegeben, der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1) gereinigt.

20 Ausbeute: 4.0 g (20% d. Theorie)

C₁₁H₁₃N (M= 159.228)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 160 gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 160

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

25 A8b cis-1-Benzyl-pyrrolidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 4.0 g (25.1 mmol) 1-Benzyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol und AD-Mix-Beta erhalten.

Ausbeute: 0.97 g (20% d. Theorie)

C₁₁H₁₅NO₂ (M= 193.242)

30 ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 194 gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 194

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

A8c cis-Pyrrolidin-3,4-diol

- 68 -

Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 0.97 g (5.04 mmol) cis-1-Benzyl-pyrrolidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 0.52 g (quant. Ausbeute)

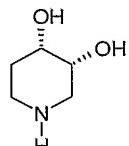
$C_9H_{11}NO_2$ ($M= 103.120$)

5 ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 104 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 104

R_f -Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 5:5:0.5)

Amin A9

(3R,4S)-Piperidin-3,4-diol



10

A9a (3R,4S)-1-Benzyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 8.0 g (46.17 mmol) 1-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin und AD-Mix-Alpha erhalten.

Ausbeute: 6.40 g (67% d. Theorie)

15

$C_{12}H_{17}NO_2$ ($M= 207.269$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 208 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 208

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

A9b (3R,4S)-Piperidin-3,4-diol

20 Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 6.4 g (30.86 mmol) (3R,4S)-1-Benzyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 3.83 g (quant. Ausbeute)

$C_9H_{11}NO_2$ ($M= 117.146$)

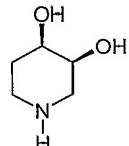
ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 118 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 118

25

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 5:5:0.5)

Amin A10

(3S,4R)-Piperidin-3,4-diol



30 A10a (3S,4R)-1-Benzyl-piperidin-3,4-diol

- 69 -

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 8.0 g (46.17 mmol) 1-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin und AD-Mix-Beta erhalten.

Ausbeute: 6.13 g (64% d. Theorie)

$C_{12}H_{17}NO_2$ ($M= 207.269$)

5 ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 208 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 208

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

A10b (3S,4R)-Piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 6.13 g (29.56 mmol) (3S,4R)-1-Benzyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 3.75 g (quant. Ausbeute)

$C_5H_{11}NO_2$ ($M= 117.146$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 118 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 118

R_f -Wert: 0.12 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 5:5:0.5)

15

Amin A11

4-Hydroxymethyl-piperidin-4-ol



A11a 1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidin-4-ol

20 Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 3.15 g (16.83 mmol) 1-Benzyl-4-methylen-piperidin und AD-Mix-Alpha erhalten.

Ausbeute: 2.92 g (79% d. Theorie)

$C_{13}H_{19}NO_2$ ($M= 221.296$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 222 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 222

25 R_f -Wert: 0.12 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

A11b 4-Hydroxymethyl-piperidin-4-ol

Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 2.92 g (13.21 mmol) 1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidin-4-ol erhalten.

30 Ausbeute: 1.88 g (quant. Ausbeute)

$C_6H_{13}NO_2$ ($M= 131.173$)

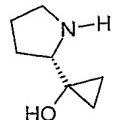
ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 132 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 132

R_f -Wert: 0.06 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 5:5:0.5)

- 70 -

Amin A12

(S)-1-Pyrrolidin-2-yl-cyclopropanol



A12a 1-((S)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-cyclopropanol

- 5 Zu einer auf -15°C gekühlten Lösung von 5.0 g (21.43 mmol) N-Benzyl-L-prolinethylester in 80 mL trockenem Diethylether werden zuerst langsam 6.91 mL (23.57 mmol) Titan(IV)-isopropoxid und dann 14.3 mL (42.9 mmol, 3 M in Diethylether) Ethylmagnesiumbromid zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschliessend werden bei ca 10°C 5.4 mL (42.9 mmol) Bortrifluorid-Diethylether Komplex zugesetzt und weitere 75 h bei RT gerührt. Unter Kühlen wird mit 50 mL 1 M NaOH versetzt, 1 h bei RT nachgerührt, mit 100 mL Diethylether versetzt, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.745 g (16% d. Theorie)

15 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ ($M= 217.307$)

ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H})^+$: 218 gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H})^+$: 218

R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel, EtOAc)

A12b (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-cyclopropanol

- 20 Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 745 mg (3.43 mmol) 1-((S)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-cyclopropanol erhalten.

Ausbeute: 350 mg (80% d. Theorie)

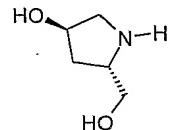
$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$ ($M= 127.184$)

ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H})^+$: 128 gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H})^+$: 128

25 R_f -Wert: 0.10 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 5:5:0.5)

Amin A13

(2S,4R)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-4-ol



- 30 A13a (2S,4R)-4-Hydroxy-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 5.0 g (21.62 mmol) (2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester in 25 mL trockenem THF werden 54 mL (54.0 mmol) Boran-

THF-Komplex zugetropft, das Reaktionsgemisch weitere 15 min bei 0°C und anschliessend 4 h bei RT gerührt. Man versetzt unter Eiskühlung mit 60 mL MeOH, röhrt weitere 62 h bei RT und engt anschliessend i.vac. ein. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH 19:1) gereinigt.

5 Ausbeute: 4.53 g (96% d. Theorie)

$C_{10}H_{19}NO_4$ ($M= 217.262$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 218 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 218

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 19:1)

10 A13b (2S,4R)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-4-ol

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 4.53 g (20.85 mmol) (2S,4R)-4-Hydroxy-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 200 mL DCM werden 16.0 mL TFA gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein und unterwirft das Produkt einer Gefriertrocknung. Das Produkt fällt als Trifluoracetat-Salz an.

15 Ausbeute: 4.73 g (96% d. Theorie)

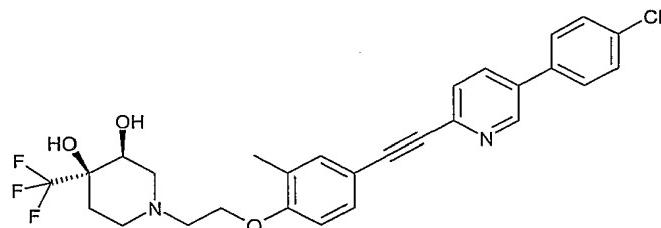
$C_5H_{11}NO_2 \cdot C_2HF_3O_2$ ($M= 231.170$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 118 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 118

R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1)

20 Beispiel 1

(3S,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol



1a 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol

25 Unter N_2 -Atmosphäre werden zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 0.48 g (11 mmol) NaH in 50 mL THF 2.34 g (10 mmol) 4-Iod-2-methyl-phenol portionenweise zugegeben und weitere 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann werden 0.85 mL (12 mmol) 2-Bromethanol, gelöst in 5 mL THF, zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Man versetzt mit 5 mL DMF und erhitzt das Reaktionsgemisch für 8 h auf 70°C. Man engt i. vac. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit EtOAc und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 0.39 g (14% d. Theorie)

C₉H₁₁IO₂ (M= 278.091)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 279 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 279

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

5

1b 2-(2-Methyl-4-trimethylsilylanyleinyl-phenoxy)-ethanol

Zu einer entgasten Lösung von 2.23 g (8.00 mmol) 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol, 1.22 mL (8.80 mmol) Trimethylsilylacetylen, 185 mg (0.160 mmol) Tetrakis-triphenylphosphane-palladium und 2.38 mL (24.00 mmol) Piperidin in 50 mL THF werden unter Argon 31 mg (0.160 mmol) Cul zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1) gereinigt.

15 Ausbeute: 1.70 g (86% d. Theorie)

C₁₄H₂₀O₂Si (M= 248.393)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 249 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 249

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

20 1c 2-(4-Ethynyl-2-methyl-phenoxy)-ethanol

Zu einer Lösung von 16.8 g (67.6 mmol) 2-(2-Methyl-4-trimethylsilylanyleinyl-phenoxy)-ethanol in 500 mL THF wird bei RT 20.8 g (74.4 mmol) TBAF zugegeben und das Gemisch 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingeengt und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reingung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 12.0 g (quant. Ausbeute)

C₁₁H₁₂O₂ (M= 176.212)

ber.: Molpeak (M)⁺: 176 gef.: Molpeak (M)⁺: 176

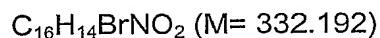
30 R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

1d 2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-2-methyl-phenoxy]-ethanol

Zu einer entgasten Lösung von 11.98 g (68.0 mmol) 2-(4-Ethynyl-2-methyl-phenoxy)-ethanol, 16.11 g (68.0 mmol) 2,5-Dibrompyridin, 0.96 g (1.36 mmol) Bis-triphenylphosphane-palladium(II)-chlorid und 19.22 mL (136.0 mmol) Diisopropylamin in 500 mL THF werden 0.26 g (1.36 mmol) Cul zugegeben und das Gemisch 4 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch

wird i. vac. eingeengt und der Rückstand in 800 mL EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM/ EtOAc 90:10 → 80:20) gereinigt.

5 Ausbeute: 13.20 g (58% d. Theorie)



ber.: Molpeak (M+H)⁺: 332/334 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 332/334 (Br)

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

10 1e 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethanol

Zu einer Suspension von 13.20 g (39.74 mmol) 2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-2-methyl-phenoxy]-ethanol, 9.32 g (59.60 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure und 2.30 g (1.99 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium in 400 mL 1,4-Dioxan werden 40 mL 2 N NaHCO₃-Lösung zugegeben und das Gemisch 12 h unter Rückfluss erhitzt. Weitere 4.66 g 4-Chlorphenylboronsäure und 1.14 g Tetrakis-triphenylphosphan-palladium werden zugegeben und das Gemisch erneut 8 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingeengt und der Rückstand mit EtOAc und Wasser verrührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 10.70 g (74% d. Theorie)

20 C₂₂H₁₈CINO₂ (M= 363.837)

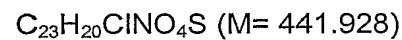
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366 (Cl)

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, DCM/EtOAc 2:1)

25 1f Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester

Zu einer Lösung von 10.70 g (29.41 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethanol und 4.08 mL (29.41 mmol) Triethylamin in 500 mL THF werden bei 0 °C 2.74 mL (35.29 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft und das Gemisch anschliessend 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether und Wasser verrührt, der Niederschlag abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 11.00 g (85% d. Theorie)



ber.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444 (Cl)

35 R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, DCM/EtOAc 1:1)

- 74 -

1g (3S,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

Eine Mischung von 82.6 mg (0.187 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester, 69.2 mg (0.374 mmol) (3S,4R)-4-5 Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol (Amin A1) und 0.13 mL (0.748 mmol) N-Ethyldiisopropylamin in 1.7 mL DMF wird 40 h bei 60°C geschüttelt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wird das Rohprodukt via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden i.vac. eingeengt, der Rückstand mit 20 mL EtOAc und 10 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung durchgerührt, die organische Phase abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen 10 des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit DIPE verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 39.2 mg (39% d. Theorie)

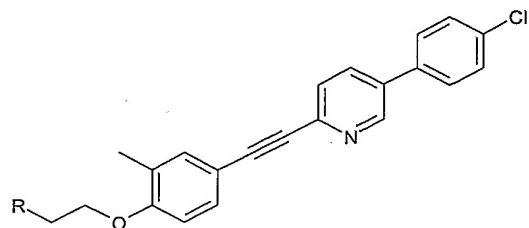
C₂₈H₂₆ClF₃N₂O₃ (M= 530.966)

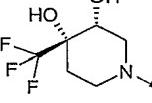
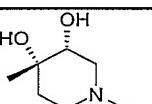
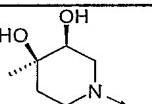
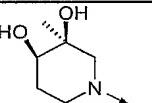
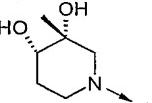
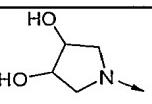
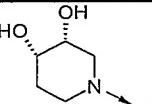
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 531/533 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 531/533 (Cl)

15 HPLC-MS: 8.2 Min. (Methode A)

- 75 -

Analog werden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinal]-2-methyl-phenoxy}-ethylester (Beispiel 1f) und den entsprechenden Aminen hergestellt:



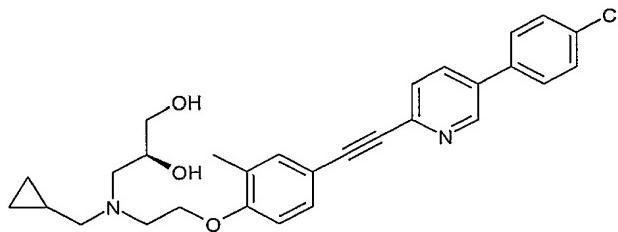
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
1.1		15	C ₂₈ H ₂₆ ClF ₃ N ₂ O ₃	531/533 [M+H] ⁺	8.3 (A)
1.2		57	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₃	477/479 [M+H] ⁺	7.6 (A)
1.3		54	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₃	477/479 [M+H] ⁺	7.5 (A)
1.4		66	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₃	477/479 [M+H] ⁺	7.6 (A)
1.5		51	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₃	477/479 [M+H] ⁺	7.6 (A)
1.6		43	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₃	449/451 [M+H] ⁺	7.5 (A)
1.7		18	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₃	463/465 [M+H] ⁺	7.4 (A)

- 76 -

1.8		35	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₃	463/465 [M+H] ⁺	7.4 (A)
1.9		66	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₃	477/479 [M+H] ⁺	7.4 (A)
1.10		36	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	0.58 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
1.11		20	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O ₂	475/477 [M+H] ⁺	0.20 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
1.12		8	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₃	463/465 [M+H] ⁺	7.5 (A)
1.13			C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O ₃		
1.14		31	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O ₃	491/493 [M+H] ⁺	4.7 (B)

Beispiel 1.15

(S)-3-[(2-{5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amino]-propan-1,2-diol



1.15a (2-{5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin

Eine Mischung von 1.00 g (2.26 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester, 0.99 mL (11.32 mmol) C-Cyclopropyl-methylamin und 1.92 mL (11.32 mmol) Ethyldiisopropylamin in 15 mL DMF wird 72 h bei 60°C gerührt. Man engt i.vac. ein und reinigt den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 5 19:1:0.1).

Ausbeute: 0.27 g (29 % d. Theorie)

C₂₆H₂₅CIN₂O (M= 416.942)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 (Cl)

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

10 1.15b (S)-3-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amino]-propan-1,2-diol

Eine Mischung von 70 mg (0.168 mmol) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin, 56 µL (0.672 mmol) (R)-3-Chlor-propan-1,2-diol und 0.12 mL (0.672 mmol) N-Ethyldiisopropylamin in 1.7 mL DMF wird 20 h bei 80°C geschüttelt. Dann erfolgt die Zugabe weiterer 100 µL (1.12 mmol) (R)-3-Chlor-propan-1,2-diol und man hält das Reaktionsgemisch weitere 6 Tage bei dieser Temperatur. Man engt i.vac. ein, verteilt den Rückstand zwischen 10 mL halbgesättigter NaHCO₃-Lösung und 20 mL EtOAc, trennt die organische Phase ab und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des 15 Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 98:2:0.2) gereinigt.

Ausbeute: 10 mg (12 % d. Theorie)

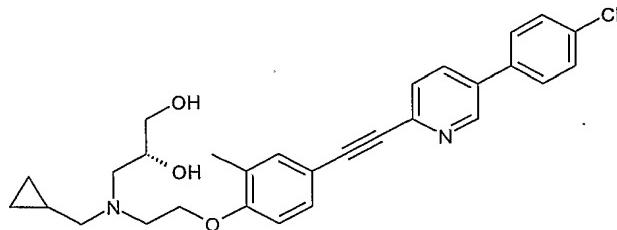
C₂₉H₃₁CIN₂O₃ (M= 491.021)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 491/493 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 491/493 (Cl)

20 25 R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

Beispiel 1.16

(R)-3-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amino]-propan-1,2-diol



- 78 -

Das Produkt wird analog zu Beispiel 1.15b ausgehend von 70 mg (0.168 mmol) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin und 0.28 mL (3.35 mmol) (S)-3-Chlor-propan-1,2-diol hergestellt.

Ausbeute: 29.6 mg (36% d. Theorie)

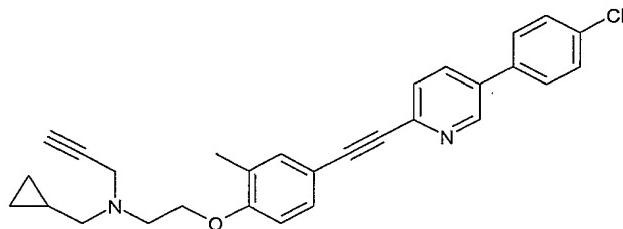
5 $C_{29}H_{31}ClN_2O_3$ ($M= 491.021$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 491/493 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 491/493 (Cl)

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

Beispiel 1.17

10 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-prop-2-inyl-amin



Zu einer Lösung von 60 mg (0.144 mmol) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin in 2 mL DMF werden 39.8 mg K₂CO₃ und 17 μ L (0.16 mmol, 80% in Toluol) 3-Brom-propin gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, verteilt den Rückstand zwischen 20 mL Wasser und 40 mL EtOAc, trennt die organische Phase ab und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Alox, Cyc/EtOAc 9:1) gereinigt.

20 Ausbeute: 46.1 mg (70% d. Theorie)

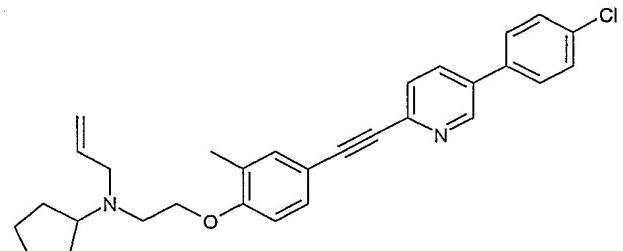
$C_{29}H_{27}ClN_2O$ ($M= 454.990$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 455/457 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 455/457 (Cl)

R_f -Wert: 0.90 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Beispiel 1.18

Allyl-(2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amin



- 79 -

- 1.18a (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amin

Eine Mischung von 1.33 g (3.0 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester, 1.49 mL (15.0 mmol) Cyclopentylamin und 2.57 mL

5 (15.0 mmol) N-Ethyldiisopropylamin in 30 mL DMF wird 36 h bei 60°C gerührt. Man engt i.vac. ein, verröhrt den Rückstand mit Wasser und EtOAc, saugt ab, löst den Niederschlag in DCM, wäscht die organische Phase mit halbgesättigter K_2CO_3 -Lösung und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit Diethylether verröhrt, abgesaugt und getrocknet.

10 Ausbeute: 0.82 g (63 % d. Theorie)

$C_{27}H_{27}ClN_2O$ ($M= 430.969$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 431/433 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 431/433 (Cl)

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

- 15 1.18b Allyl-(2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amin

Das Produkt wird analog zu Beispiel 1.17 ausgehend von 86.2 mg (0.20 mmol) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amin und 42 μ L (0.48 mmol) 3-Brom-propen hergestellt.

20 Ausbeute: 5.1 mg (5% d. Theorie)

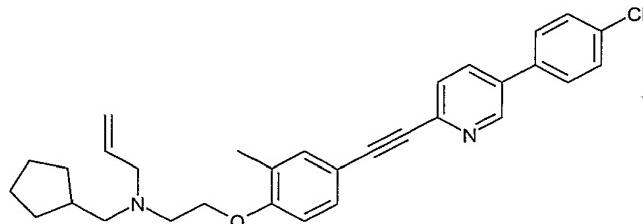
$C_{30}H_{31}ClN_2O$ ($M= 471.033$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 471/473 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 471/473 (Cl)

HPLC-MS: 6.4 min (Methode B)

25 Beispiel 1.19

Allyl-(2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentylmethyl-amin



- 1.19a (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentylmethyl-amin

Eine Mischung von 1.33 g (3.0 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester, 595 mg (6.0 mmol) Cyclopentyl-methylamin und 2.57

- 80 -

mL (15.0 mmol) N-Ethyldiisopropylamin in 30 mL DMF wird 20 h bei 60°C gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in halbkonzentrierter K_2CO_3 -Lösung auf, trennt die organische Phase ab und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH 95:5)

5 gereinigt.

Ausbeute: 0.57 g (42 % d. Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_2O$ ($M= 444.995$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 445/447 (CI) gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 445/447 (CI)

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel, DCM/MeOH 95:5)

10

1.19b Allyl-(2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentylmethyl-amin

Das Produkt wird analog zu Beispiel 1.17 ausgehend von 89.0 mg (0.20 mmol) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentylmethyl-amin und 21 μ L (0.24 mmol) 3-Brom-propen hergestellt.

Ausbeute: 37.4 mg (39% d. Theorie)

$C_{31}H_{33}ClN_2O$ ($M= 485.059$)

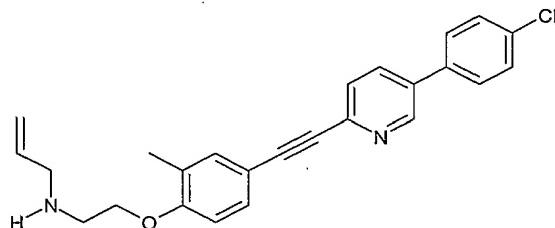
ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 485/487 (CI) gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 485/487 (CI)

HPLC-MS: 6.6 min (Methode B)

20

Beispiel 1.20

Allyl-(2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-amin



Das Produkt wird analog zu Beispiel 1.19a ausgehend von 400 mg (0.91 mmol) 25 Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester und 0.2 mL (2.72 mmol) Allylamin hergestellt.

Ausbeute: 228 mg (63% d. Theorie)

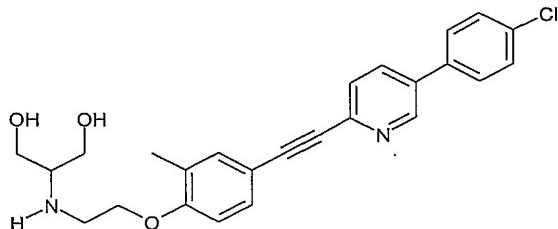
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ ($M= 402.916$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 403/405 (CI) gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 403/405 (CI)

30 HPLC-MS: 5.4 min (Methode B)

Beispiel 1.21

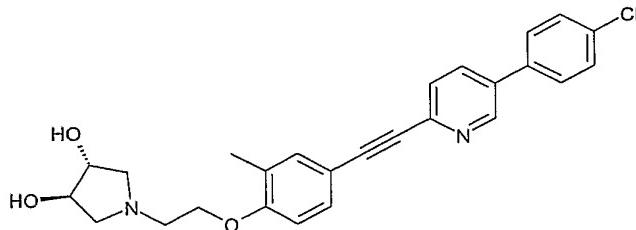
2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylamino)-propan-1,3-diol



- Eine Mischung aus 100 mg (0.23 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-
5 2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester, 0.15 mL (0.91 mmol) Ethyldiisopropylamin und 62
mg (0.68 mmol) 2-Amino-propan-1,3-diol in 2.5 mL DMF werden bei 60°C 48 h geschüttelt,
wobei nach 8 h mit weiteren 63 mg (0.69 mmol) 2-Amino-propan-1,3-diol versetzt wird. Nach
Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt.
Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert.
- Ausbeute: 50 mg (51% d. Theorie)
 $C_{25}H_{25}ClN_2O_3$ ($M= 436.930$)
 ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 437/439 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 437/439 (Cl)
 HPLC-MS: 6.9 min (Methode A)

Beispiel 1.22

(3R,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-
3,4-diol



- Eine Mischung aus 83 mg (0.19 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-
20 ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester, 0.13 mL (0.75 mmol) Ethyldiisopropylamin und 39 mg
(0.37 mmol) (3R,4R)-Pyrrolidin-3,4-diol in 1.7 mL DMF werden bei 60°C 20 h geschüttelt.
Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch ohne Aufarbeitung via HPLC
gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, auf ca. 10 mL i.vac.
eingeengt, mit 5% NaHCO₃-Lösung alkalisch gestellt und mit 20 ml heissem EtOAc extrahiert.
 25 Die organische Phase wird abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des
Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit wenig DIPE verrieben und abgesaugt.
 Ausbeute: 26 mg (31% d. Theorie)
 $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ ($M= 448.941$)

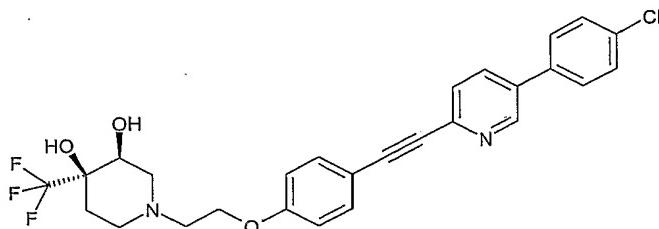
- 82 -

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 449/451 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 449/451 (Cl)

HPLC-MS: 4.6 min (Methode B)

Beispiel 2

- 5 (3S,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol



2a 2-(4-Iod-phenoxy)-ethanol

- 10 Eine Suspension von 11 g (50 mmol) 4-Iodphenol, 3.88 mL (55 mmol) 2-Bromethanol und 8.3 g (60 mmol) K_2CO_3 in 60 mL Aceton wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 7:3) gereinigt.
- 15 Ausbeute: 2.9 g (22 % d. Theorie)
 $C_8H_9IO_2$ ($M= 264.064$)
 ber.: Molpeak (M)⁺: 264 gef.: Molpeak (M)⁺: 264
 R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

20 2b 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol

- Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 2.9 g (11 mmol) 2-(4-Iod-phenoxy)-ethanol und 2.35 g (11 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin in 50 mL Piperidin 253 mg (0.22 mmol) Tetrakis-triphenylphosphoran-Palladium und 42 mg (0.22 mmol) CuI gegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit EtOAc verrührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.1 g (55 % d. Theorie)

$C_{21}H_{16}ClNO_2$ ($M= 349.820$)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 350/352 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 350/352 (Cl)

30 R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

- 83 -

2c Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy} ethylester
Das Produkt wird analog zu Beispiel 1f ausgehend von 4.40 g (12.58 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethanol erhalten.

Ausbeute: 4.50 g (84% d. Theorie)

5 C₂₂H₁₈CINO₄S (M= 427.901)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430 (Cl)

R_f-Wert: 0.88 (Kieselgel, EtOAc)

2d (3S,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol
10

Das Produkt wird analog zu Beispiel 1g ausgehend von 80 mg (0.187 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethylester und 69.2 mg (0.374 mmol) (3S,4R)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol (Amin A1) hergestellt.

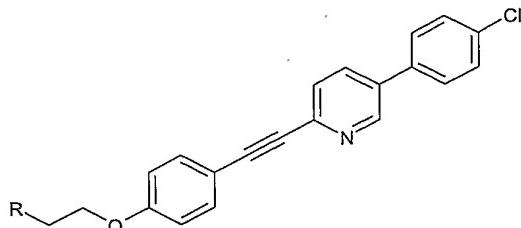
Ausbeute: 43.6 mg (45% d. Theorie)

15 C₂₇H₂₄CIF₃N₂O₃ (M= 516.939)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 517/519 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 517/519 (Cl)

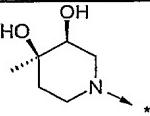
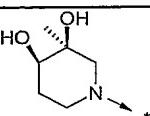
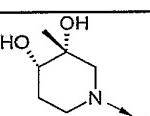
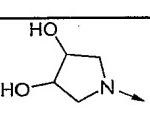
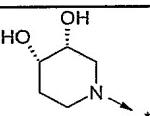
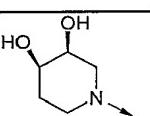
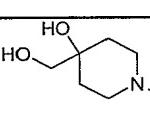
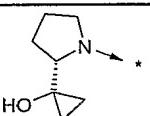
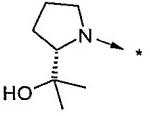
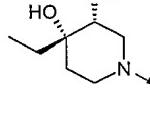
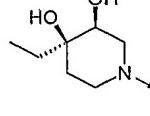
HPLC-MS: 7.7 min (Methode A)

Analog werden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethylester (Beispiel 2c) hergestellt:



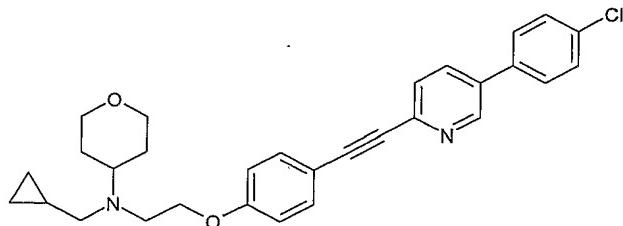
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
2.1		22	C ₂₇ H ₂₄ CIF ₃ N ₂ O ₃	517/519 [M+H] ⁺	7.9 (A)
2.2		60	C ₂₇ H ₂₇ CIN ₂ O ₃	463/465 [M+H] ⁺	7.2 (A)

- 84 -

2.3		45	C ₂₇ H ₂₇ CIN ₂ O ₃	463/465 [M+H] ⁺	7.2 (A)
2.4		50	C ₂₇ H ₂₇ CIN ₂ O ₃	463/465 [M+H] ⁺	7.3 (A)
2.5		49	C ₂₇ H ₂₇ CIN ₂ O ₃	463/465 [M+H] ⁺	7.3 (A)
2.6		24	C ₂₅ H ₂₃ CIN ₂ O ₃	435/437 [M+H] ⁺	7.2 (A)
2.7		64	C ₂₆ H ₂₅ CIN ₂ O ₃	449/451 [M+H] ⁺	6.5 (A)
2.8		49	C ₂₆ H ₂₅ CIN ₂ O ₃	449/451 [M+H] ⁺	6.6 (A)
2.9		24	C ₂₇ H ₂₇ CIN ₂ O ₃	463/465 [M+H] ⁺	7.1 (A)
2.10		18	C ₂₈ H ₂₇ CIN ₂ O ₂	459/461 [M+H] ⁺	8.0 (A)
2.11		44	C ₂₈ H ₂₉ CIN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	5.3 (B)
2.12			C ₂₈ H ₂₉ CIN ₂ O ₃		
2.13		46	C ₂₈ H ₂₉ CIN ₂ O ₃	477/479 [M+H] ⁺	4.5 (B)

Beispiel 2.14

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin



5

- 2.14a (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin

Das Produkt wird analog zu Beispiel 1.19a ausgehend von 1.71 g (4.0 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethylester und 2.02 mL (20.0 mmol) C-Cyclopropyl-methylamin hergestellt.

Ausbeute: 0.70 g (43% d. Theorie)

$C_{25}H_{23}ClN_2O$ ($M= 402.916$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 403/405 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 403/405 (Cl)

HPLC-MS: 5.1 min (Methode B)

15

- 2.14b (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin

Zu einer Lösung von 80.6 mg (0.2 mmol) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin in 10 mL THF werden 37 μ L (0.4 mmol) Tetrahydro-pyran-4-on und 1 Tropfen Eisessig zugegeben und das Reaktionsgemisch für 15 min bei RT gerührt, ehe die Zugabe von 170 mg (0.8 mmol) $NaBH(OAc)_3$ erfolgt. Man röhrt weitere 16 h bei RT, verdünnt mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH 95:5) gereinigt.

25 Ausbeute: 9 mg (9% d. Theorie)

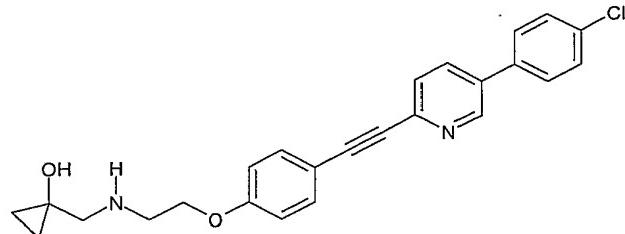
$C_{30}H_{31}ClN_2O_2$ ($M= 487.032$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 487/489 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 487/489 (Cl)

R_f -Wert: 0.52 (Kieselgel, DCM/MeOH 95:5)

Beispiel 2.15

1-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethylamino)-methyl]-cyclopropanol



Das Produkt wird analog zu Beispiel 1.19a ausgehend von 1.71 g (4.0 mmol)

- 5 Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethylester und 0.54 g (4.8 mmol) 1-Aminomethyl-cyclopropanol hergestellt.

Ausbeute: 0.55 g (33% d. Theorie)

$C_{25}H_{23}ClN_2O_2$ ($M= 418.915$)

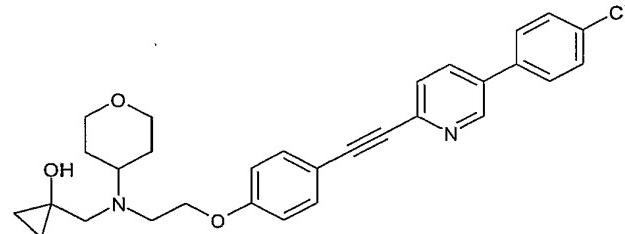
ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 419/421 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 419/421 (Cl)

- 10 R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

HPLC-MS: 4.9 min (Methode B)

Beispiel 2.16

1-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethyl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-methyl]-cyclopropanol



Das Produkt wird analog zu Beispiel 2.14b ausgehend von 83.8 mg (0.2 mmol) 1-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethylamino)-methyl]-cyclopropanol und 37 µL (0.4 mmol) Tetrahydro-pyran-4-on hergestellt.

- 20 Ausbeute: 2.1 mg (2% d. Theorie)

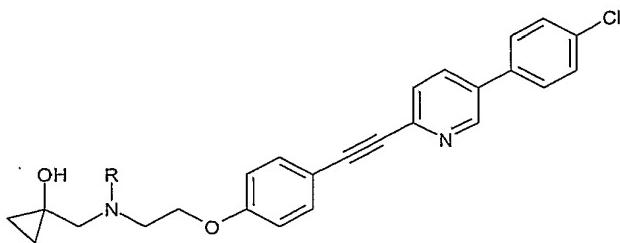
$C_{30}H_{31}ClN_2O_3$ ($M= 503.032$)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 503/505 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 503/505 (Cl)

R_f -Wert: 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

- 25 Analog werden folgende Beispiele ausgehend von 1-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethylamino)-methyl]-cyclopropanol (Beispiel 2.15) hergestellt:

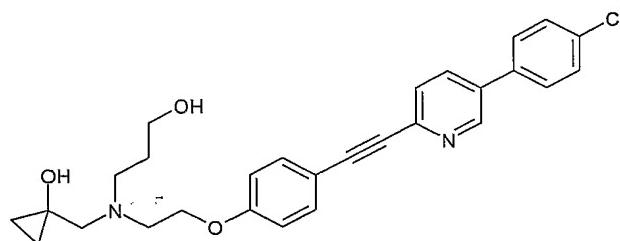
- 87 -



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	R _f -Wert auf Kieselgel (Fliessmittel)
2.17		22	C ₃₁ H ₃₃ CIN ₂ O ₂	501/503 [M+H] ⁺	0.70 (DCM/MeOH 8:2)
2.18		63	C ₂₉ H ₂₉ CIN ₂ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	0.84 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
2.19		31	C ₃₀ H ₃₁ CIN ₂ O ₂	487/489 [M+H] ⁺	0.57 (DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 2.20

- 5 1-{[(2-{[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-methyl}-cyclopropanol



Zu einer Lösung von 83.8 mg (0.2 mmol) 1-[(2-{[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylamino)-methyl]-cyclopropanol (Beispiel 2.15) in 2 mL DMF werden 55.3 mg (0.4 mmol) K₂CO₃ und 36 µL (0.4 mmol) 3-Brom-1-propanol gegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Man gibt erneut 36 µL (0.4 mmol) 3-Brom-1-propanol zu und erwärmt das Reaktionsgemisch 8 h auf 50°C. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit DCM und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 22 mg (23% d. Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_2O_3$ ($M= 476.994$)

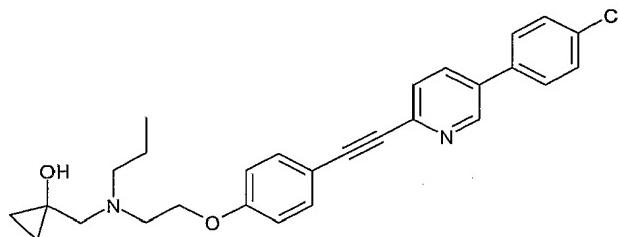
ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 478/480 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 478/480 (Cl)

R_f -Wert: 0.34 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 4:1)

5

Beispiel 2.21

1-{{[2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl]-propyl-amino]-methyl}-cyclopropanol



10 Das Produkt wird analog zu Beispiel 2.20 ausgehend von 83.8 mg (0.2 mmol) 1-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylamino)-methyl]-cyclopropanol (Beispiel 2.15) und 23 μ L (0.25 mmol) 1-Brom-propan hergestellt.

Ausbeute: 22 mg (24% d. Theorie)

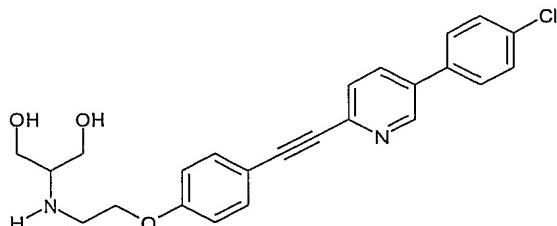
$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$ ($M= 460.995$)

15 ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 461/463 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 461/463 (Cl)

R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel, DCM/MeOH 95:5)

Beispiel 2.22

2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylamino)-propan-1,3-diol



20

Das Produkt wird analog Beispiel 1.21 aus 100 mg (0.23 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester und 128 mg (1.40 mmol) 2-Amino-propan-1,3-diol erhalten.

Ausbeute: 48 mg (49% d. Theorie)

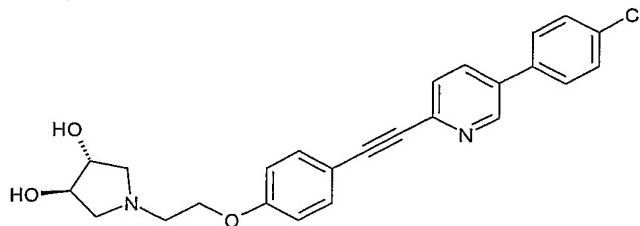
25 $C_{24}H_{23}ClN_2O_3$ ($M= 422.904$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 423/425 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 423/425 (Cl)

HPLC-MS: 6.6 min (Methode A)

Beispiel 2.23

(3R,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3,4-diol



Das Produkt wird analog Beispiel 1.22 aus 80 mg (0.19 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[4-

5 chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethylester und 39 mg (0.37 mmol) (3R,4R)-Pyrrolidin-3,4-diol erhalten.

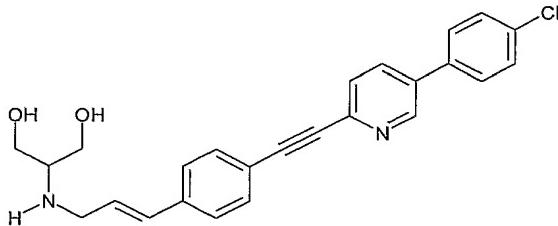
Ausbeute: 34 mg (42% d. Theorie)

C₂₅H₂₃CIN₂O₃ (M= 434.915)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437 (Cl)

10 HPLC-MS: 4.4 min (Methode B)

Beispiel 3

2-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenyl}-allylamino)-propan-1,3-diol



15 3a 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-pyridin

Unter Argonatmosphäre wird zu einer Lösung von 49.90 g (201.0 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 43.0 mL (225.6 mmol) tert-Butyl-ethinyl-dimethyl-silan in 500 mL trockenem THF und 120 mL Triethylamin bei -7 °C 0.80 g (4.20 mmol) Cul und 2.90 g (4.13 mmol) Bis-triphenylphosphoran-palladium(II)-chlorid zugegeben und das Gemisch 30 min bei 0 °C gerührt.

20 Das Reaktionsgemisch wird weitere 3.5 h bei RT gerührt, anschliessend filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird in 1 L EtOAc gelöst, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 59.5 g (quant. Ausbeute)

25 C₁₃H₁₈BrNSi (M= 296.278)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298 (Br)R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:1)

- 90 -

3b 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Zu einer Lösung von 59.5 g (201.0 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-pyridin und 36.5 g (233.4 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 600 mL 1,4-Dioxan werden 250 mL MeOH, 220 mL 2 N Na₂CO₃-Lösung und 1.80 g (2.46 mmol) PdCl₂(dppf) zugegeben und das Gemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingeengt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser und halbgesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyc/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 38.5 g (58% d. Theorie)

10 C₁₉H₂₂CINSi (M= 327.923)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 328/330 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 328/330 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:1)

3c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin

15 Zu einer Lösung von 46.50 g (142.0 mmol) 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin in 1 L DCM werden bei RT 43.66 g (156.0 mmol) TBAF zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird mit DIPE verrührt, der Niederschlag abfiltriert und mit PE gewaschen.

20 Ausbeute: 26.0 g (86% d. Theorie)

C₁₃H₈CIN (M= 213.662)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216 (Cl)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1)

25 3d (E)-3-(4-Iod-phenyl)-prop-2-en-1-ol

Unter Stickstoffatmosphäre werden zu einer Lösung von 4.26 g (20.0 mmol) (E)-3-(4-Brom-phenyl)-prop-2-en-1-ol und 762 mg (4 mmol) CuI in 20 mL 1,4-Dioxan 12.0 g (80.0 mmol) NaI und 0.85 mL (8.0 mmol) N,N'-Dimethylethylendiamin gegeben und die Reaktionsmischung 17 h bei 110°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt, mit 200 mL EtOAc und 100 mL halbkonzentrierter NH₃-Lösung versetzt, kräftig durchgerührt, die organische Phase abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reingung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 4.69 g (90% d. Theorie)

C₉H₉IO₂ (M= 260.072)

35 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 261 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 261

HPLC-MS: 7.9 min (Methode A)

3e (E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-prop-2-en-1-ol

Eine Lösung von 3.12 g (12.0 mmol) (E)-3-(4-Iod-phenyl)-prop-2-en-1-ol, 3.33 g (15.0 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin und 4.31 mL (24 mmol) Diisopropylamin in 120 mL

5 trockenem THF wird dreimal evakuiert und anschliessend mit Argon begast. Dann erfolgt die Zugabe von 45 mg (0.24 mmol) Cul und 196 mg (0.24 mmol) PdCl₂(dppf). Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel i.vac. eingeengt, der Rückstand mit 100 mL DCM und 50 mL halbgesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und kräftig durchgerührt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit Wasser und wenig DCM gewaschen, in

10 DIPE aufgeschlämmt, nochmals abgesaugt und bei 50°C bis zur Gewichtskonstanz im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 4.23 g (quant. Ausbeute)

C₂₂H₁₆CINO (M= 345.821)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 346/348 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 346/348 (Cl)

15 R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

3f 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethinyl]-pyridin

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 6.1 g (17.64 mmol) (E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-

20 pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-prop-2-en-1-ol in 80 ml DCM wird eine Lösung von 2.56 mL (35.28 mmol) Thionylchlorid in 10 mL DCM langsam zugetropft und die Reaktionslösung weitere 2 h bei 0°C und 14 h bei RT gerührt. Man kühlte erneut auf 0°C ab, tropft vorsichtig 150 mL halbgesättigte NaHCO₃-Lösung zu, trennt die organische Phase ab und trocknet diese über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1) gereinigt.

25 Ausbeute: 3.2 g (50% d. Theorie)

C₂₂H₁₅Cl₂N (M= 364.267)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366/368 (2Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366/368 (2Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

30 3g 2-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-allylamino)-propan-1,3-diol

Eine Lösung von 70 mg (0.192 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethinyl]-pyridin, 70 mg (0.768 mmol) 2-Amino-1,3-propandiol und 0.13 mL (0.768 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin in 1.7 mL DMF wird 3.5 h bei 60°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird über einen Spritzenfilter filtriert und direkt via HPLC gereinigt.

35 Ausbeute: 37.6 mg (47% d. Theorie)

C₂₅H₂₃CIN₂O₂ (M= 418.915)

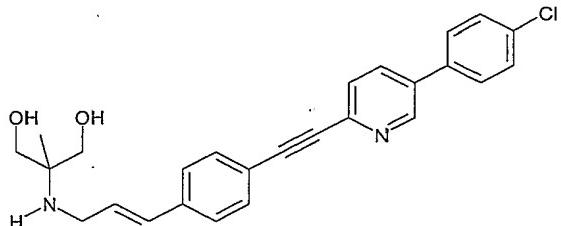
- 92 -

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 419/421 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 419/421 (Cl)

HPLC-MS: 4.9 min (Methode B)

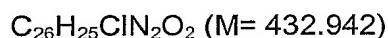
Beispiel 3.1

- 5 2-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-allylamino)-2-methyl-propan-1,3-diol



Hergestellt analog Beispiel 3g aus 70 mg (0.192 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethinyl]-pyridin und 80.7 mg (0.768 mmol) 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol.

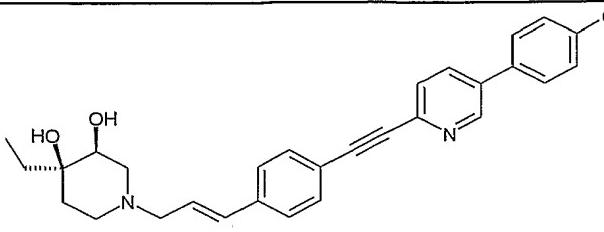
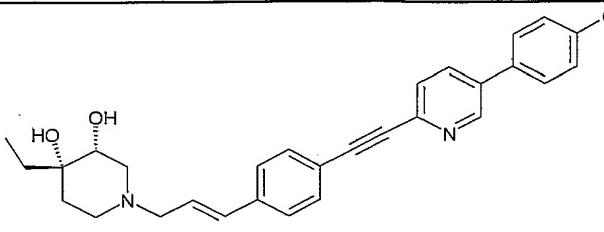
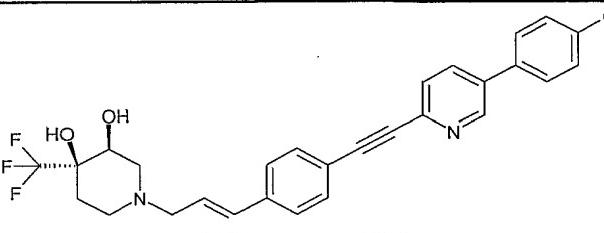
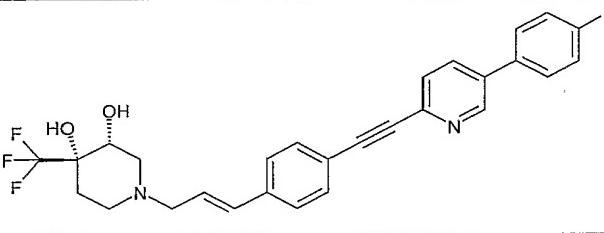
- 10 Ausbeute: 38.2 mg (46% d. Theorie)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 433/435 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 433/435 (Cl)

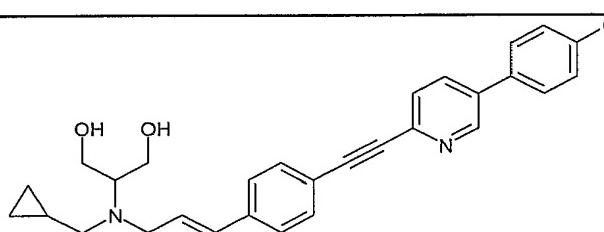
HPLC-MS: 4.9 min (Methode B)

- 15 Gemäß dem in Beispiel 3g beschriebenen Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

Bei-spiel	Struktur	Aus-beute	Massen-spektrum	Retentions-zeit HPLC (Methode)
3.2		37%	459/461 [M+H] ⁺	4.6 min (B)
3.3		45%	459/461 [M+H] ⁺	4.6 min (B)

3.4				
3.5				
3.6				
3.7				

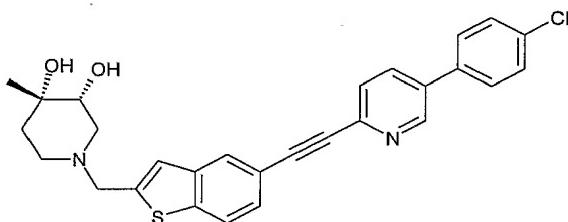
Gemäß dem in Beispiel 2.14b beschriebenen Verfahren werden folgende Verbindungen ausgehend von Beispiel 3 hergestellt:

Bei-spiel	Struktur	Aus-beute	Massen-spektrum	Retentions-zeit HPLC (Methode)
3.8		68%	473/475 [M+H] ⁺	4.9 min (B)

3.9		17%	487/489 [M+H] ⁺	7.6 min (A)
-----	--	-----	-------------------------------	----------------

Beispiel 4

5 (3R,4S)-1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl}-4-methyl-
5 piperidin-3,4-diol



4a 5-Iod-benzo[b]thiophen-2-carbonsäuremethylester

Unter Argonatmophäre werden zu einer Lösung von 5.0 g (18.4 mmol) 5-Brom-
10 benzo[b]thiophen-2-carbonsäuremethylester in 18 mL 1,4-Dioxan 0.35 g (1.84 mmol) CuI,
5.53 g (36.88 mmol) NaI und 0.39 mL (3.67 mmol) N,N'-Dimethylethylendiamin zugegeben
und nach erneutem Spülen mit Argon wird das Reaktionsgemisch über Nacht auf 110°C
erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 30% NH₃-Lösung und Wasser
versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit
Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und
15 Lösungsmittels wird der Rückstand mit DIPE und MTBE verrieben, abgesaugt und an der Luft
getrocknet.

Ausbeute: 3.4 g (58% d. Theorie)

C₁₀H₇IO₂S (M= 318.132)

ber.: Molpeak (M)⁺: 318 gef.: Molpeak (M)⁺: 318

20 HPLC-MS: 6.4 min (Methode B)

4b 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-carbonsäuremethyl ester

Unter Argonatmophäre werden zu einer Lösung von 3.4 g (10.69 mmol) 5-Iod-
25 benzo[b]thiophen-2-carbonsäuremethylester und 2.48 g (10.69 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-
ethinyl-pyridin in 20 mL THF 3.7 mL (26.72 mmol) Triethylamin gegeben und das
Reaktionsgemisch dreimal evakuiert und jeweils mit Argon begast. Dann werden 195 mg

- 95 -

(0.267 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})^*$ -DCM-Komplex und 51 mg (0.267 mmol) CuI zugegeben und das Reaktionsgemisch 70 h bei RT gerührt. Man versetzt mit EtOAc , saugt das ausgefallene Produkt ab, wäscht dieses mit wenig EtOAc nach und trocknet an der Luft.

Ausbeute: 3.0 g (70% d. Theorie)

5 $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ ($M= 403.881$)

ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 404/406 (Cl) gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 404/406 (Cl)

HPLC-MS: 7.3 min (Methode B)

4c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure

10 Zu einer Suspension von 3.0 g (7.43 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäuremethylester in 100 mL EtOH werden 22.3 mL 1 N NaOH gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 0°C gekühlt und durch tropfenweise Zugabe von 1 N HCl auf pH 6 gebracht. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit EtOH gewaschen und an der Luft getrocknet. Da 15 das Produkt noch Edukt enthielt wird die oben beschriebene Hydrolyse wiederholt.

Ausbeute: 2.7 g (93% d. Theorie)

$\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$ ($M= 389.855$)

ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 390/392 (Cl) gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 390/392 (Cl)

R_f -Wert: 0.89 (Kieselgel, PE/ EtOAc 1:1)

20

4d {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-benzo[*b*]thiophen-2-yl}-methanol

Zu einer Suspension von 1.9 g (4.87 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure in 40 mL DMF werden 2.37 g (14.62 mmol) CDI gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht auf 50°C erwärmt. Nach Abkühlen auf RT wird die 25 Reaktionslösung so zu einer Lösung von 552 mg (14.62 mmol) NaBH_4 in 5 mL Wasser zugegeben, dass die Temperatur 30°C nicht überschreitet. Man röhrt 2 h bei RT nach, versetzt vorsichtig mit KHSO_4 -Lösung bis zur sauren Reaktion, stellt mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung basisch, extrahiert erschöpfend mit DCM, wäscht die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser und trocknet über MgSO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und 30 Lösungsmittels wird der Rückstand mit PE verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 1.1 g (60% d. Theorie)

$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ ($M= 375.871$)

ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 376/378 (Cl) gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 376/378 (Cl)

HPLC-MS: 6.2 min (Methode B)

35

- 96 -

4e 2-(2-Chlormethyl-benzo[*b*]thiophen-5-ylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.1 g (2.93 mmol) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[*b*]thiophen-2-yl}-methanol in 20 mL DCM werden 1.07 mL (15 mmol) Thionylchlorid gegeben und das Reaktionsgemisch 70 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein,

5 versetzt den Rückstand mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung, extrahiert erschöpfend mit DCM, wäscht die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser und trocknet über MgSO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 0.65 g (56% d. Theorie)

10. C₂₂H₁₃Cl₂NS (M= 394.317)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 394/396/398 (2Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 394/396/398 (2Cl)

HPLC-MS: 7.6 min (Methode B)

4f (3R,4S)-1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[*b*]thiophen-2-ylmethyl}-4-methyl-piperidin-3,4-diol

Zu einer Lösung von 60 mg (0.15 mmol) 2-(2-Chlormethyl-benzo[*b*]thiophen-5-ylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin in 2 mL DMF werden 39.9 mg (0.30 mmol) (3R,4S)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol (Amin A3) gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 70°C gerührt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wird das Reaktionsgemisch via HPLC gereinigt.

20 Ausbeute: 30 mg (40% d. Theorie)

C₂₈H₂₅CIN₂O₂S (M= 489.029)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 489/491 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 489/491 (Cl)

HPLC-MS: 5.4 min (Methode A)

25 Gemäß dem in Beispiel 4f beschriebenen Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

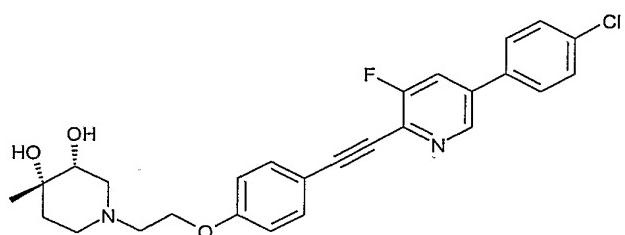
Beispiel	Struktur
4.1	

- 97 -

4.2	
4.3	
4.4	
4.5	
4.6	

Beispiel 5

- 5 (3R,4S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlorophenyl)-3-fluoropyridin-2-ylethynyl]phenoxy}-ethyl)-4-methylpiperidin-3,4-diol

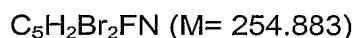


5a 2,5-Dibrom-3-fluor-pyridin

Zu einer Lösung von 6.50 g (25.80 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin-3-ylamin und 15 mL konzentrierter HCl (180.62 mmol) in 15 mL Wasser wird bei -5°C eine Lösung von 1.78 g (25.80 mmol) Natriumnitrit in 3.5 mL Wasser zugetropft und das Gemisch 30 min gerührt. Bei

5 0°C werden 11.41 mL (77.41 mmol) Hexafluorphosphorsäure (60% in Wasser) zugegeben und das Gemisch 1 h bei 0°C gerührt. Das gebildete Diazoniumsalz wird abfiltriert, mit kaltem Wasser, Isopropanol und Diethylether gewaschen und im Exsikkator i. vac. getrocknet. PE (100-140°C) wird auf 90 °C erhitzt, das Diazoniumsalz wird portionsweise zugegeben und das Gemisch gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet werden kann. Das
10 Reaktionsgemisch wird auf RT gekühlt, mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt und die wässrige Phase mit MTBE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird in DCM gelöst, über Kieselgel filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

15 Ausbeute: 3.30 (51% d. Theorie)



ber.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255/257 (2Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255/257 (2Br)

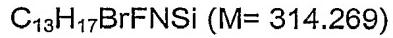
R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1)

20 5b 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-3-fluor-pyridin

Unter Argonatmosphäre wird bei 15°C zu einer Lösung von 3.20 g (12.56 mmol) 2,5-Dibrom-3-fluor-pyridin in 30 mL trockenem THF 5.22 mL (37.67 mmol) Triethylamin, 2.62 mL (13.81 mmol) tert-Butyl-ethinyl-dimethyl-silan, 59.8 mg (0.31 mmol) Cul und 220.3 mg (0.31 mmol) Bis-triphenylphosphan-palladium(II)-chlorid zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt.

25 Dann werden erneut 1 mL tert-Butyl-ethinyl-dimethyl-silan zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingeengt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wird mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung, 5% NH₃-Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/DCM 9:1) gereinigt.

30 Ausbeute: 1.62 g (41% d. Theorie)



ber.: Molpeak (M+H)⁺: 314/316 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 314/316 (Br)

HPLC-MS: 7.85 Min (Methode B)

5c 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin

Zu einer Lösung von 1.61 g (5.14 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-3-fluor-pyridin und 0.90 g (5.65 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 30 mL 1,4-Dioxan werden 10 mL MeOH, 10 mL 2 N Na₂CO₃-Lösung und 94 mg (0.13 mmol) PdCl₂(dppf) zugegeben

5 und das Gemisch 15 min unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingeeengt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser und halbgesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/DCM 1:1) gereinigt.

10 Ausbeute: 1.25 g (70% d. Theorie)

C₁₉H₂₁CIFNSi (M= 345.913)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 346/348 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 346/348 (Cl)

HPLC-MS: 8.83 Min (Methode B)

15 5d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin

Zu einer Lösung von 1.25 g (3.61 mmol) 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin in 30 mL DCM werden bei RT 1.14 g (3.61 mmol) TBAF zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit PE verrührt, der Niederschlag abfiltriert, mit PE gewaschen und an Luft getrocknet.

20 Ausbeute: 0.72 g (86% d. Theorie)

C₁₃H₇CIFN (M= 231.653)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 232/234 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232/234 (Cl)

HPLC-MS: 5.81 Min (Methode B)

25

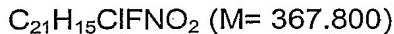
5e 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethanol

Unter Argonatmosphäre wird zu einer Lösung von 0.82 g (3.14 mmol) 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol, 0.72 g (2.11 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin, 57 mg (0.078 mmol) PdCl₂(dppf) und 0.86 mL (6.22 mmol) Triethylamin in 20 mL THF 14.8 mg (0.08 mmol) CuI zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit EtOAc versetzt, der Niederschlag abfiltriert und mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat und die organischen Waschlösungen werden mit 5% NH₃-Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1) gereinigt.

35 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 1:1)

Ausbeute: 0.20 g (18% d. Theorie)

- 100 -



ber.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 368/370 (Cl) gef.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 368/370 (Cl)

HPLC-MS: 5.9 min (Methode B)

- 5 5f Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethylester

Zu einer Lösung von 0.20 g (0.54 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethanol und 0.11 mL (0.82 mmol) Triethylamin in 10 mL DCM wird bei 0 °C 63 µL (0.82 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft und das Gemisch 16 h bei RT gerührt.

- 10 Weitere 0.11 mL (0.82 mmol) Triethylamin und 63 µL (0.82 mmol) Methansulfonsäurechlorid werden zugegeben und das Gemisch 8 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit DCM verdünnt, die organische Phase mit Wasser und verdünnter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 0.24 g (99% d. Theorie)

- 15 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClFNO}_4\text{S}$ ($\text{M} = 445.892$)

ber.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 446/448 (Cl) gef.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 446/448 (Cl)

HPLC-MS: 6.2 min (Methode B)

- 20 5g (3R,4S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog zu Beispiel 4f ausgehend von 60 mg (0.135 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethylester und 35.3 mg (0.269 mmol) (3R,4S)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol (Amin A3) erhalten.

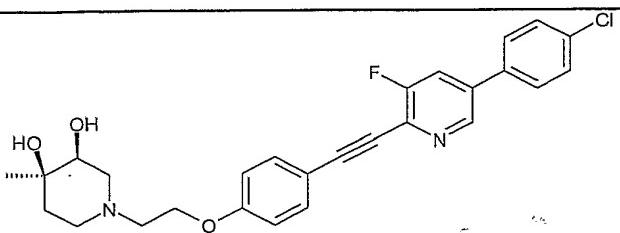
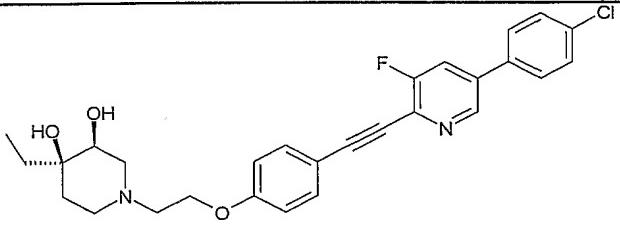
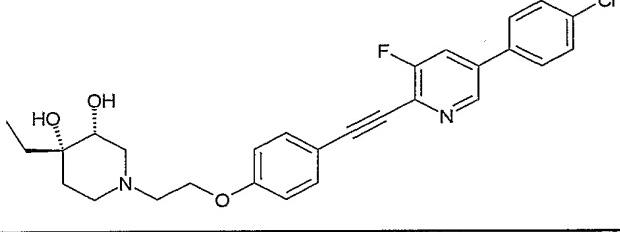
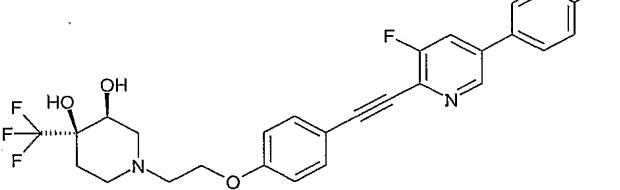
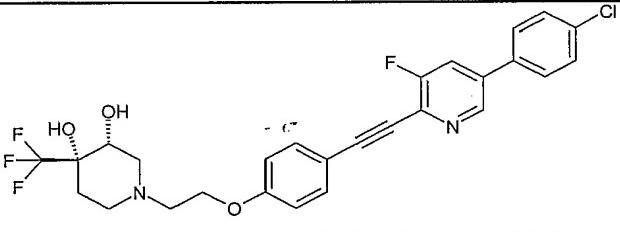
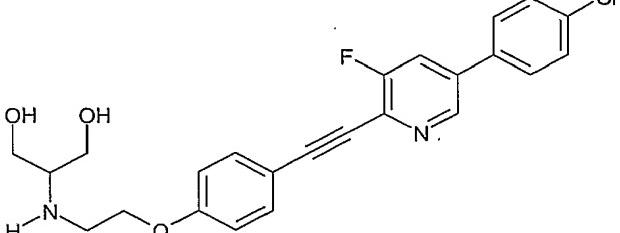
Ausbeute: 47 mg (73% d. Theorie)

- 25 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ ($\text{M} = 480.958$)

ber.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 481/483 (Cl) gef.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 481/483 (Cl)

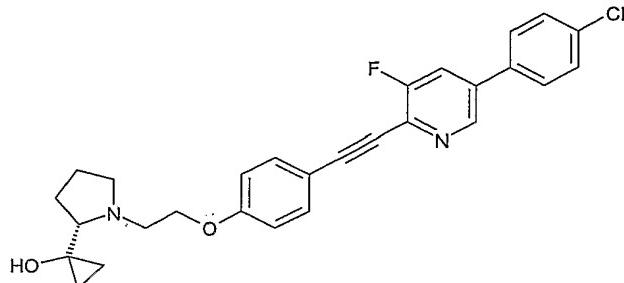
HPLC-MS: 5.2 min (Methode A)

Gemäß dem in Beispiel 5g beschriebenen Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Struktur
5.1	
5.2	
5.3	
5.4	
5.5	
5.6	

Beispiel 5.7

1-[(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-cyclopropanol



5

Das Produkt wird analog zu Beispiel 4f ausgehend von 60 mg (0.135 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester und 34.2 mg (0.269 mmol) (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-cyclopropanol (Amin A12) erhalten.

Ausbeute: 12 mg (19% d. Theorie)

10 C₂₈H₂₆ClFN₂O₂ (M= 476.969)

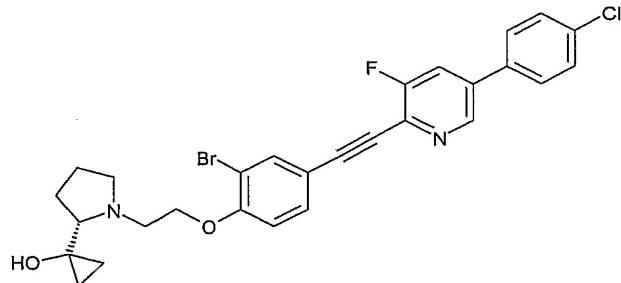
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 477/479 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 477/479 (Cl)

HPLC-MS: 5.6 min (Methode A)

Beispiel 6

15

1-[(S)-1-(2-{2-Brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-cyclopropanol



6a 2-(2-Brom-4-iod-phenoxy)-ethanol

20 Das Produkt wird analog Beispiel 1a aus 30.8 g (103 mmol) 2-Brom-4-iod-phenol hergestellt.

Ausbeute: 18.5 g (52% d. Theorie)

C₈H₈BrI_{0.5}O₂ (M= 342.956)

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

- 103 -

6b 2-{2-Brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethanol

Das Produkt wird analog Beispiel 5e ausgehend von 1.5 g (4.37 mmol) 2-(2-Brom-4-iod-phenoxy)-ethanol und 1.01 g (4.37 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin hergestellt.

5 Ausbeute: 1.60 g (82% d. Theorie)

$C_{21}H_{14}BrClFNO_2$ ($M= 446.697$)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 446/448/450 (BrCl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 446/448/450 (BrCl)

HPLC-MS: 6.4 min (Methode B)

10 6c Methansulfonsäure-2-{2-brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethylester

Das Produkt wird analog zu Beispiel 5f ausgehend von 1.6 g (3.58 mmol) 2-{2-Brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethanol hergestellt.

Ausbeute: 1.00 g (53% d. Theorie)

15 $C_{22}H_{16}BrClFNO_4S$ ($M= 524.788$)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 524/526/528 (BrCl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 524/526/528 (BrCl)

HPLC-MS: 6.6 min (Methode B)

20 6d 1-[(S)-1-(2-{2-Brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-cyclopropanol

Das Produkt wird analog zu Beispiel 4f ausgehend von 60.0 mg (0.114 mmol) Methansulfonsäure-2-{2-brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethylester und 29.1 mg (0.229 mmol) (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-cyclopropanol (Amin A12) erhalten.

Ausbeute: 11 mg (17% d. Theorie)

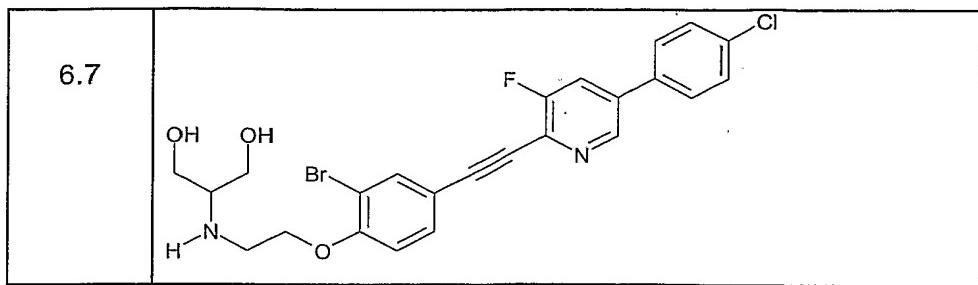
25 $C_{28}H_{25}BrClFN_2O_2$ ($M= 555.865$)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 555/557/559 (BrCl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 555/557/559 (BrCl)

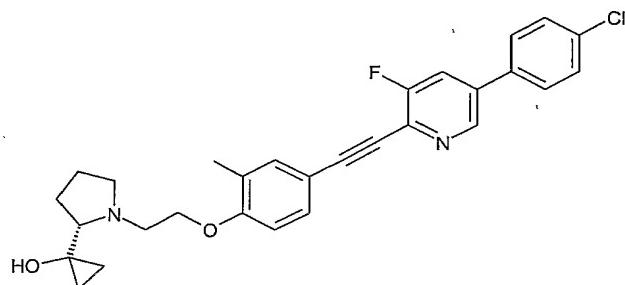
HPLC-MS: 5.7 min (Methode A)

Gemäß dem in Beispiel 6d beschriebenen Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Struktur
6.1	
6.2	
6.3	
6.4	
6.5	
6.6	

Beispiel 7

- 5 1-[(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-cyclopropanol



7a 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol

Das Produkt wird analog Beispiel 1a ausgehend von 10 g (42.7 mmol) 4-Iod-2-methyl-phenol
10 hergestellt.

Ausbeute: 11.4 g (96% d. Theorie)

$C_9H_{11}IO_2$ ($M= 278.087$)

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, PE/EtOAc 3:2)

- 15 7b 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethanol

Das Produkt wird analog Beispiel 5e ausgehend von 1.5 g (5.39 mmol) 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol und 1.25 g (5.39 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-3-fluor-pyridin hergestellt.

Ausbeute: 1.40 g (68% d. Theorie)

20 $C_{22}H_{17}ClFNO_2$ ($M= 381.827$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 382/384 (Cl) gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 382/384 (Cl)

HPLC-MS: 6.3 min (Methode B)

- 106 -

7c Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-yethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester

Das Produkt wird analog zu Beispiel 5f ausgehend von 1.4 g (3.67 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-yethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethanol hergestellt.

5 Ausbeute: 0.77 g (46% d. Theorie)

$C_{23}H_{19}ClFNO_4S$ ($M= 459.918$)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 460/462 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 460/462 (Cl)

HPLC-MS: 6.5 min (Methode B)

10 7d 1-[*(S*)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-yethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-cyclopropanol

Das Produkt wird analog zu Beispiel 4f ausgehend von 60.0 mg (0.130 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-yethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester und 33.2 mg (0.261 mmol) (*S*)-1-Pyrrolidin-2-yl-cyclopropanol (Amin A12) erhalten.

15 Ausbeute: 22 mg (34% d. Theorie)

$C_{29}H_{28}ClFN_2O_2$ ($M= 490.996$)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 491/493 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 491/493 (Cl)

HPLC-MS: 5.8 min (Methode A)

20 Gemäß dem in Beispiel 7d beschriebenen Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

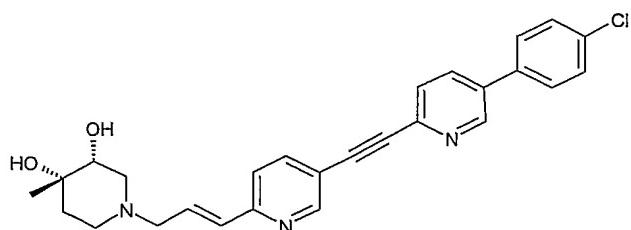
Beispiel	Struktur
7.1	
7.2	

- 107 -

7.3	
7.4	
7.5	
7.6	
7.7	

Beispiel 8

(3R,4S)-1-((E)-3-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-allyl)-4-methyl-
5 piperidin-3,4-diol



- 108 -

8a (E)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-ol

Zu einer auf -5°C gekühlten Suspension von 4.7 mL (4.7 mmol, 1M in THF) Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in 20 mL THF wird eine Lösung von 1.0 g (4.71 mmol) 3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-ol in 5 mL THF so zugetropft, dass die Temperatur 0°C nicht überschreitet. Nach beendeter Zugabe wird weitere 2 h bei 0°C gerührt. Überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid wird durch vorsichtige Zugabe von 0.13 mL Wasser, 0.13 mL 15% NaOH und 0.38 mL Wasser zersetzt. Der Niederschlag wird filtriert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

10 Ausbeute: 0.91 g (63% d. Theorie)



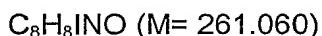
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216 (Br)

HPLC-MS: 4.2 min (Methode B)

15 8b (E)-3-(5-Iod-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-ol

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 910 mg (4.25 mmol) (E)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-ol in 4.5 mL 1,4-Dioxan 81 mg (0.43 mmol) Cul, 1.27 g (8.5 mmol) NaI und 90 µL N,N'-Dimethylethylendiamin gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 870 mg (78% d. Theorie)



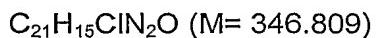
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 262 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 262

25 HPLC-MS: 4.2 min (Methode B)

8c (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl]-prop-2-en-1-ol

Eine Lösung von 870 mg (3.33 mmol) (E)-3-(5-Iod-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-ol, 712 mg (3.33 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin und 0.97 mL (7.0 mmol) Triethylamin in 10 mL trockenem Acetonitril wird dreimal evakuiert und anschliessend mit Argon begast. Dann erfolgt die Zugabe von 70 mg (0.37 mmol) Cul und 300 mg (0.37 mmol) PdCl₂(dppf). Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Das ausgefallene Produkt wird filtriert, mit wenig Acetonitril gewaschen und bei 50°C bis zur Gewichtskonstanz im Umlufttrockenschrank getrocknet.

35 Ausbeute: 980 mg (85% d. Theorie)



- 109 -

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 347/349 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 347/349 (Cl)
 HPLC-MS: 5.6 min (Methode B)

8d (E)-3-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-pyridin-2-yl]-allyl)-chlorid

- 5 Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 450 mg (1.30 mmol) (E)-3-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-pyridin-2-yl]-prop-2-en-1-ol in 25 mL DCM wird eine Lösung von 160 µL Thionylchlorid in 5 mL DCM tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 30 min bei 0°C und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 mL halbgesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, erschöpfend mit DCM extrahiert, die vereinigten 10 organischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 450 mg (95% d. Theorie)

C₂₁H₁₄Cl₂N₂ (M= 365.255)

- 15 ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 365/367/369 (2 Cl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 365/367/369 (2 Cl)
 HPLC-MS: 6.8 min (Methode B)

Gemäß dem in Beispiel 3g beschriebenen Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

20

Bei-spiel	Struktur	Aus-beute	Massen-spektrum	Retentions-zeit HPLC (Methode)
8		40%	460/462 [M+H] ⁺	5.0 min (A)
8.1		13%	460/462 [M+H] ⁺	5.0 min (A)

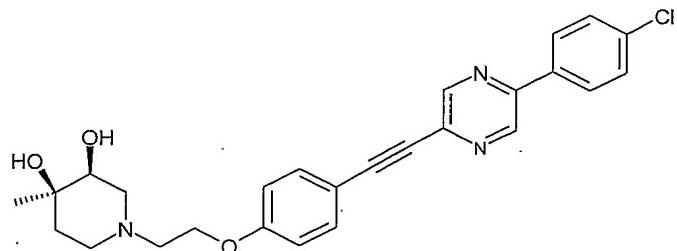
- 110 -

8.2				
8.3				
8.4				
8.5				
8.6				

Beispiel 9

(3S,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-

5 3,4-diol



9a 5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylamin

Zu einer Lösung von 8.70 g (174 mmol) 5-Brom-pyrazin-2-ylamin und 7.98 g (156 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 150 mL 1,4-Dioxan und 50 mL MeOH werden 50 mL 2 N Na₂CO₃-Lösung und 1.16 g (1.00 mmol) Pd(PPh₃)₄ zugegeben und das Reaktionsgemisch 2.5 h auf 5 110°C erhitzt. Man engt i. vac. ein, verdünnt mit EtOAc, trennt die organische Phase ab, wäscht diese mit Wasser und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM zu DCM/MeOH 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.30 g (81% d. Theorie)

10 C₁₀H₈CIN₃ (M= 205.643)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 206/208 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 206/208 (Cl)

HPLC-MS: 7.2 min (Methode A)

9b 2-(4-Chlor-phenyl)-5-iod-pyrazin

15 In einem gegen Lichteinfluß geschützten Kolben werden zu einer Lösung von 4.80 g (23.5 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylamin in 100 mL Tetrachlorkohlenstoff und 50 mL DCM 4.90 mL (40.0 mmol) tert-Butylnitrit und 7.61 g (30.0 mmol) Iod gegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt und dann mit 100 mL Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, je zweimal mit je 50 mL 10% Natriumthiosulfat-Lösung und 50 mL Wasser 20 gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration über Aktiv-Kohle und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient PE zu PE/EtOAc 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 3.40 g (46% d. Theorie)

C₁₀H₆ClIIN₂ (M= 316.525)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 317/319 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 317/319 (Cl)

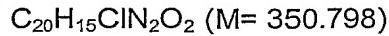
R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1)

9c 2-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-yethyl]phenoxy]-ethanol

Unter Argonatmosphäre werden zu einer mehrfach entgasten Lösung von 535 mg (3.30 mmol) 2-(4-Chlor-phenyl)-5-iod-pyrazin, 950 mg (3.30 mmol) 2-(4-Ethynyl-phenoxy)-ethanol und 0.59 mL (6.00 mmol) Piperidin in 50 mL THF 49 mg (0.06 mmol) PdCl₂(dpff) und 11 mg (0.06 mmol) Cul zugegeben und das Gemisch 4 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen. Das Filtrat wird konzentriert, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit wenig Acetonitril gewaschen. Die beiden Niederschläge 35 werden vereinigt.

Ausbeute: 700 mg (67% d. Theorie)

- 112 -



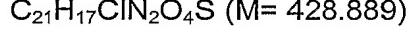
ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 351/353 (Cl) gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 351/353 (Cl)

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

5 9d Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyrazin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethylester
Zu einer Lösung von 700 mg (2.00 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethanol und 0.65 mL (7.98 mmol) Pyridin in 20 mL DCM werden bei RT 0.62 mL (7.98 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft und das Gemisch anschliessend über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von weiteren 0.33 mL (3.99 mmol) Pyridin und 0.32 mL

10 (4.12 mmol) Methansulfonsäurechlorid im Ultraschallbad wird das Reaktionsgemisch weitere 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 30 mL DCM verdünnt, die organische Phase abgetrennt, dreimal mit je 60 mL Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM) gereinigt.

15 Ausbeute: 600 mg (70% d. Theorie)



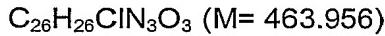
ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 429/431 (Cl) gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 429/431 (Cl)

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

20 9e (3S,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-3,4-diol

Eine Lösung von 64 mg (0.15 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyrazin-2-yethinyl]-phenoxy}-ethylester und 59 mg (0.45 mmol) (3S,4R)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol in 1.8 mL DMF wird 2 h bei 60°C und anschliessend 65 h bei 30°C geschüttelt. Das
25 Reaktionsgemisch wird ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 33 mg (47 % d. Theorie)

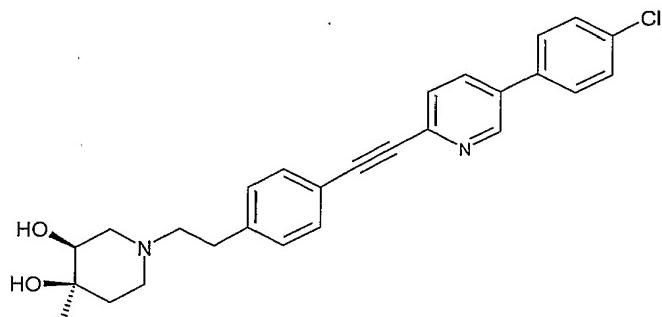


ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 464/466 gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 464/466

30 HPLC-MS: 5.3 min (Methode E)

Beispiel 10

(3S,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yethinyl]-phenyl}-ethyl)-4-methyl-piperidin-3,4-diol



10a 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethanol

Unter Argonatmosphäre wird zu einer mehrfach entgasten Lösung von 2.0 g (8.06 mmol) 2-(4-Iod-phenyl)-ethanol, 1.74 g (8.06 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin und 2.6 mL

5 Triethylamin in 25 mL Acetonitril 79 mg (0.10 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dpff})$ und 18 mg (0.10 mmol) CuI zugegeben und das Gemisch 24 h bei RT gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert und mit wenig Acetonitril gewaschen. Das Filtrat wird mit DCM extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und zu obigen Niederschlag gegeben. Man engt i.vac. ein und reinigt den Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient PE

10 zu DCM).

Ausbeute: 1.80 g (67 % d. Theorie)

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ ($M= 333.811$)

ber.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 334/336 (Cl)

gef.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 334/336 (Cl)

HPLC-MS: 6.0 min (Methode B)

15

10b Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethylester

Zu einer Lösung von 167 mg (0.50 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethanol und 81 μL (1.00 mmol) Pyridin in 5 mL DCM werden bei 0 °C 58 μL (0.75 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft und das Gemisch anschliessend 1 h bei 0°C gerührt.

20 Dieses wird erneut mit Pyridin (80 μL) und Methansulfonsäurechlorid (58 μL) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Dann werden 140 μL (1.00 mmol) Triethylamin zugegeben und nach 20 min bei RT mit Eiswasser verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und anschliessend das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 185 mg (90% d. Theorie)

25 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{S}$ ($M= 411.902$)

ber.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 412/414 (Cl) gef.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 412/414 (Cl)

HPLC-MS: 6.3 min (Methode D)

30 10c (3S,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethyl)-4-methyl-piperidin-3,4-diol

Eine Lösung von 60 mg (0.15 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethyl]phenyl}-ethylester und 39 mg (0.30 mmol) (3S,4R)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol in 1 mL DMF wird 4 h auf 50°C erhitzt, anschliessend mit 69 mg (0.5 mmol) K₂CO₃ versetzt und weitere 2 h auf 50°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und der

5 Niederschlag filtriert. Dieser wird mit wenig Wasser gewaschen und via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 24 mg (37 % d. Theorie)

C₂₇H₂₇CIN₂O₂ (M= 446.968)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 (Cl)

HPLC-MS: 4.5 min (Methode B)

10

Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung 15 der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled 20 Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

25

MCH-1 Rezeptorbindungstest

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen

Spezies: Human

Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen

30 Resultate: IC50 Werte

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 µg/mL Aprotinin, 1 µg/mL Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine 35 Konzentration von 5 bis 15 µg/mL verdünnt.

200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM ¹²⁵I-tyrosyl melanine concentrating hormone (¹²⁵I-MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter 5 Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiberfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 10 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem ¹²⁵I-MCH um die Rezeptorbindung mit einem 15 IC₅₀ Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

MCH-1 Rezeptor-gekoppelter Ca²⁺ Mobilisierungstest

20 Methode: Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR³⁸⁴)
Spezies: Human
Testzellen: Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen
Resultate: : 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10⁻⁶M)
25 2. Messung: pKB Wert

Reagentien: HBSS (10x) (GIBCO)
HEPES Puffer (1M) (GIBCO)
Pluronic F-127 (Molecular Probes)
Fluo-4 (Molecular Probes)
Probenecid (Sigma)
MCH (Bachem)
Rinderserum-Albumin (Protease frei) (Serva)
DMSO (Serva)
Ham's F12 (BioWhittaker)
FCS (BioWhittaker)
L-Glutamine (GIBCO)

Hygromycin B	(GIBCO)
PENStrep	(BioWhittaker)
Zeocin	(Invitrogen)

Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 mL 10% FCS, 1% PENStrep, 5 mL L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 mL Hygromycin B (50 mg/mL in PBS) and 1.25 mL Zeocin (100 µg/mL Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO₂ und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluor 4 and 4.6 mM Probenicid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07% Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundsfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschritt im FLIPR³⁸⁴-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionwellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschritt zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR³⁸⁴ Gerät gemessen.

20

Datenanalyse:

1. Messung: Die zelluläre Ca²⁺-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10⁻⁶M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.
2. Messung: Die zelluläre Ca²⁺-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10⁻⁶M, Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC50-Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

Die Inhibition wird pKB-Wert ausgedrückt:

$$pKB = \log(\text{EC}_{50(\text{Testsubstanz+MCH})} / \text{EC}_{50(\text{MCH})} - 1) - \log c_{(\text{Testsubstanz})}$$

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten
 5 Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor
 beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem
 Dosisbereich von etwa 10^{-10} bis 10^{-6} M, insbesondere von 10^{-10} bis 10^{-7} M, erhalten.

- Folgende IC₅₀ Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-
 10 Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel- Nr.	Substanzname	IC50-Wert
2.20	1-{{(2-{[4-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]- phenoxy}-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino}- methyl}-cyclopropanol	13.8 nM
1.5	(3R,4S)-1-(2-{[4-(4-Chloro-phenyl)-pyridin-2- ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-3-methyl- piperidine-3,4-diol	10.9 nM

- Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe
 15 "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze
 bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren
 weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

Beispiel AKapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

5	Wirkstoff	1.0 mg
	Milchzucker	20.0 mg
	Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
		71.0 mg

Herstellungsverfahren:

- 10 Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel BInhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
20 Dinatriumedetat	0.0075	mg
Wasser gereinigt ad	15.0	µl

Herstellungsverfahren:

- Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel CInhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

30 1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g
Wasser gereinigt ad	20.0	ml

35

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel D

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 µl

10

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

15 Beispiel E

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0 mg
Natriumchlorid	0.9 mg
Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
Dinatriumedetat	0.05 mg
Wasser gereinigt ad	0.1 ml

Herstellungsverfahren:

25 Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel F

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

30 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
35 Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

5

Beispiel GInjektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg	
10 Monokaliumdihydrogenphosphat = KH ₂ PO ₄		12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O		2 mg
Natriumchlorid		180 mg
Human-Serum-Albumin		50 mg
Polysorbat 80	20 mg	
15 Wasser für Injektionszwecke ad		20 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel HLyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

25 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg	
Mannit		300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg	

30 Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

35 Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
--------------------------	-------

- 121 -

Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

- 5 Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel I

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

- 10 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
15 Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

- Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässerigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen;
20 Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel J

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

- Zusammensetzung:

25 Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure, hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

- 30 Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

Beispiel K

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

- Zusammensetzung:

- 122 -

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

- 5 Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

Beispiel L

Injecti onslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

- 10 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

15

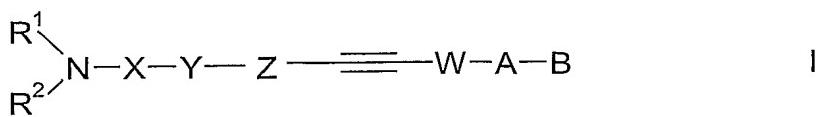
Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

20

Patentansprüche

1. Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

10 R^1 C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkinyl, (Hydroxy- C_{3-7} -cycloalkyl)- C_{1-3} -alkyl, Oxa- C_{4-7} -cycloalkyl, Dihydroxy- C_{3-7} -alkyl,

15 wobei die angegebenen Gruppen ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkenyl, C_{1-4} -Alkinyl, Amino, C_{1-4} -Alkyl-amino und Di-(C_{1-4} -Alkyl)-amino, wobei die Alkyl, Alkoxy, Cycloalkyl-Gruppen einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Halogen und Hydroxy aufweisen können; und

20 R^2 weist unabhängig von R^1 eine der zuvor für R^1 angegebenen Bedeutungen auf oder R^2 besitzt eine Bedeutung aus der Gruppe bestehend aus H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder ein gegebenenfalls mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{11} ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und wobei eine $-CH_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{13}-$ ersetzt sein kann,

25 30 oder

die Reste R^1 , R^2 bilden zusammen mit dem N-Atom, an das diese gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe, die ausgewählt ist aus den Bedeutungen

- Dihydroxy-cyclo- C_{4-7} -alkylen-imino,

- (Hydroxy- C_{1-4} -alkyl)-hydroxy-cyclo- C_{3-7} -alkylen-imino,

35

- (Hydroxy-C₁₋₃-alkyl)-cyclo-C₃₋₇-alkylen-imino, wobei in der letzten Bedeutung die C₁₋₃-alkyl-Gruppe durch eine oder mehrere gleiche oder verschiedene C₁₋₃-Alkyl-Gruppen substituiert ist, die miteinander unter Ausbildung einer C₃₋₇-Cyloalkyl-Gruppe verbunden sein können;
- wobei die genannten heterocyclischen Gruppen ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkenyl, C₁₋₄-Alkinyl, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino und Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino, wobei Alkyl, Alkoxy, Cycloalkyl-Gruppen einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Halogen und Hydroxy aufweisen können;
- 15 X eine C₁₋₄-Alkylen-Brücke, wobei in der Bedeutung C₂₋₄-Alkylen ein oder zwei C-Atome einfach mit R¹⁰ substituiert sein können, oder eine C₃₋₄-Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe unmittelbar benachbarte -CH₂-CH₂-Gruppe durch -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -CH₂-S- oder -CH₂-NR⁴⁻ ersetzt ist,
- 20 wobei die vorstehend für X angegebenen Bedeutungen einen Substituenten ausgewählt aus C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl und C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl und/oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene C₁₋₄-Alkyl-Substituenten aufweisen können, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer 3 bis 7-gliedrigen oder eine Alkyl- und eine Alkenyl-Gruppe unter Ausbildung einer 5 bis 7-gliedrigen cyclischen Gruppe miteinander verbunden sein können, und
- 25 30 W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C₁₋₂-Alkylen-Brücke,
- wobei zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und
- 35 wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder

zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₃-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

- 5 Y, A unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Chromanyl, Chromen-4-onyl, Thienyl, Furanyl, Benzothienyl oder Benzofuranyl, wobei die genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,
- 10 B eine der für Y, A angegebenen Bedeutungen oder
- 20 C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkenyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰ substituiert sein können,
- 25 Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen
- 30 - eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,

- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

5

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C_{1-4} -alkyl)-imino-, Methylen-, (C_{1-4} -Alkyl)-methylen- oder Di-(C_{1-4} -alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

10

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können,

15

R^4	H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl,
R^{10}	Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy oder C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-,
R^{11}	Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkinyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-O-, Cyano, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO- oder Cy-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander durch Substituenten ausgewählt aus Halogen, OH, CN, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein können;
R^{13}	eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen,
R^{15}	H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl,
R^{16}	H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, Amino- C_{2-6} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-

30

35

amino-C₂₋₆-alkyl oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-,

- 5 R¹⁷ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder
 Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl,
 Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-,
 C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl,
 N-(C₁₋₄-Alkylcarbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl,
 C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl oder N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N(-C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl;
- 10 R¹⁸, R¹⁹ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl,
- 15 R²⁰ Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl
 oder eine der für R²² angegebenen Bedeutungen,
- 20 R²¹ C₁₋₄-Alkyl, ω -Hydroxy-C₂₋₆-alkyl, ω -C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl, ω -C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl, ω -Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl, ω -Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl, Di-C₁₋₄-alkylaminosulfonyl oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-sulfonyl,
- 25 R²² Pyridinyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkoxy-, OHC-, HO-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl, Phenylaminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino, Acetyl amino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C₂₋₃-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-

- 128 -

piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in W, X, Z, R⁴, R¹⁰, R¹³ und R¹⁵ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

wobei folgende Verbindungen nicht umfasst sind:

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-methyl-prop-2-inyl-amin,
(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-prop-2-inyl-amin,
{4-[6-(4-Chlor-phenyl)-chinolin-2-ylethynyl]-benzyl}-methyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin,
Allyl-(2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin,
Allyl-(2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin,
Allyl-(2-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin.

2. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ ausgewählt aus der Gruppe der Bedeutungen C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkinyl, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl, Oxa-C₅₋₇-cycloalkyl, Dihydroxy-C₃₋₇-alkyl, wobei die angegebenen Gruppen ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkenyl, C₁₋₄-Alkinyl, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino und Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino, wobei Alkyl, Alkoxy, Cycloalkyl-Gruppen unabhängig voneinander einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Halogen und Hydroxy aufweisen können, und

R² unabhängig von R¹ eine der zuvor für R¹ angegebenen Bedeutungen aufweist oder H C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, ω-NC-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Carboxyl-C₁₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidin-3-yl, Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-3-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-4-yl, Piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl- bedeutet, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F, C₁₋₃-Alkyl oder Hydroxy-C₁₋₃-Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF₃ oder CN substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰ und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann, und die Reste R²⁰ und R²¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

3. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R² zusammen mit dem N-Atom, an das diese gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe bilden, die ausgewählt ist aus den Bedeutungen 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypiperidinyl, 3,5-Dihydroxypiperidinyl, (Hydroxy-C₁₋₃-alkyl)-hydroxypyrrrolidinyl, (Hydroxy-C₁₋₃-alkyl)-hydroxy-piperidinyl, (Hydroxy-C₃₋₆-

- 130 -

cycloalkyl)-hydroxypyrrolidinyl, (Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl)-hydroxy-piperidinyl, (C₁₋₃-Alkyl-hydroxy-methyl)-pyrrolidinyl, (C₁₋₃-Alkyl-hydroxy-methyl)-piperidinyl, (Di-C₁₋₃-alkyl-hydroxy-methyl)-pyrrolidinyl, (Di-C₁₋₃-alkyl-hydroxy-methyl)-piperidinyl, (1-Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl)-pyrrolidinyl, (1-Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl)-piperidinyl, wobei die genannten heterocyclischen Gruppen ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkenyl, C₁₋₄-Alkinyl, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino und Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino, wobei Alkyl, Alkoxy, Cycloalkyl-Gruppen unabhängig voneinander einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Halogen und Hydroxy aufweisen können.

4. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X ausgewählt ist aus den Bedeutungen -CH₂-, Ethylen, Propylen, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-NR⁴- sowie

C₂₋₄-Alkylen, das einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, Hydroxy und C₁₋₃-Alkyl und/oder einen C₂₋₆-Alkenyl- oder Cyclopropyl-Substituenten aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe oder eine Alkyl- und eine Alkenyl-Gruppe unter Ausbildung einer C₅₋₆-Cycloalkenyl-Gruppe miteinander verbunden sein können, sowie

-CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-S- oder -CH₂-CH₂-NR⁴-, welche einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor und C₁₋₃-Alkyl und/oder einen Cyclopropyl-Substituenten aufweisen, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe oder falls eine Alkyl-Gruppe den Rest R⁴ darstellt, unter Ausbildung einer Pyrrolidin- oder Piperidin-Gruppe miteinander verbunden sein können,

wobei R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung, vorzugsweise H oder C₁₋₃-Alkyl, aufweist.

5. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Einfachbindung oder Ethylen bedeutet und W eine Einfachbindung bedeutet.

5

6. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, 10 Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Chromanyl, Chromen-4-onyl, Benzothienyl, oder Benzofuranyl, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren 15 N-Atomen mit R²¹ substituiert sein können,

wobei R²⁰ und R²¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

20 7. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit 25 Nitro substituiert sein können, und

R²⁰ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist.

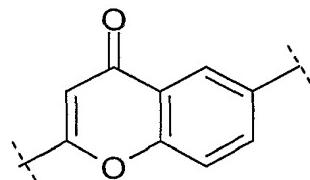
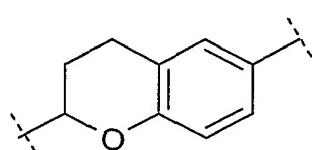
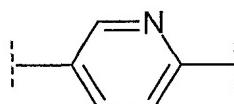
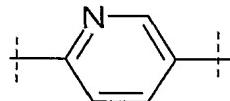
30 8. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe B aus der Gruppe Phenyl, Cyclohexenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl ausgewählt ist, und

35 wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, und

R^{20} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist.

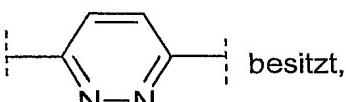
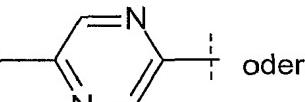
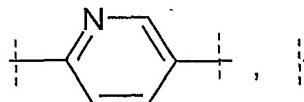
- 5 9. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

Y eine Bedeutung ausgewählt aus



- 10 besitzt, und

A eine Bedeutung ausgewählt aus



besitzt,

und

- 15 B Phenyl, Cyclohexenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl, vorzugsweise Phenyl bedeutet,

wobei Y und A unsubstituiert oder einfach mit R^{20} substituiert sind, und B unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander mit R^{20} substituiert ist, im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann, und worin R^{20} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

10. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

5 R²⁰ F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Amino, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Acetyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy bedeutet, wobei mehrfach vorkommende Substituenten R²⁰ gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können.

10

11. Physiologisch verträgliche Salze der Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10.

15

12. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

20 13.

Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

25 14.

Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

30 15.

Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers.

35 16.

Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung

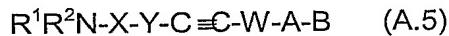
eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.

17. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.
5
 18. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.
10
 19. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.
15
 20. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.
25
 - 30
 - 35
21. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung

eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.

- 5 22. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist.
- 10 23. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 12, 13 und 16 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
- 15 24. Arzneimittel, enthaltend
- 20 einen ersten Wirkstoff, der aus den Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder den Salzen gemäß Anspruch 11 ausgewählt ist, sowie
- 25 einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,
- 30 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

25. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5

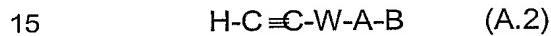


5 wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5 R¹, R², X, Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1

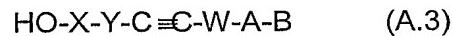


worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

20 die erhaltene Verbindung der Formel A.3

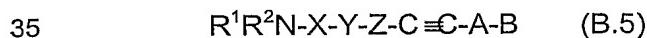


25 mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt wird,



30 das mit einem Amin der Formel H-NR¹R² zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

26. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5



- 137 -

wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5 R¹, R², X, Y, Z, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1

5

Hal-A-B (B.1)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel B.2

10

HO-X-Y-Z-C≡C-H (B.2)

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

15

die erhaltene Verbindung der Formel B.3

HO-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.3)

20

mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt wird,

MsO-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.4)

25

das mit einem Amin der Formel H-NR¹R² zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

27. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3

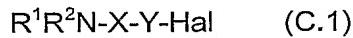
30

R¹R²N-X-Y-C≡C-W-A-B (C.3)

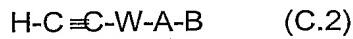
wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3 R¹, R², X, Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

35

bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1



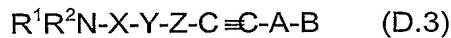
worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
5 mit einer Alkinverbindung der Formel C.2



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und
10 Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter
umgesetzt wird.

28. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel D.3

15



wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3 R¹, R², X, Y, Z, A und B eine der in den
Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

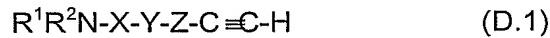
20

bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2



25

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel D.1



30

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und
Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt
wird.

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern - Application No

PCT/EP2005/003683

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 A61P3/04 C07D213/30 C07D405/12 C07D409/14
C07D213/61 A61K31/4439

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/21577 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; KATO, KANEYOSHI; TERAUCHI, JUN; MORI,) 29 March 2001 (2001-03-29) page 47; claim 1 -----	1-28
P, X	WO 2004/039780 A (BOEHRINGER INGELHEIM; MUELLER, STEPHAN-GEORG; STENKAMP, DIRK; ARNDT, K) 13 May 2004 (2004-05-13) see pages 232,237,244,252,253 -----	1-28

Further documents are listed in the continuation of box C

Patent family members are listed in annex.

^a Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2005

Date of mailing of the international search report

13/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte	Application No
PCT/EP2005/003683	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0121577	A 29-03-2001	AU 7315700 A		24-04-2001
		CA 2386474 A1		29-03-2001
		EP 1218336 A2		03-07-2002
WO 2004039780	A 13-05-2004	AU 2003300507 A1		25-05-2004
		BR 0314839 A		30-08-2005
		CA 2504160 A1		13-05-2004
		DE 10250708 A1		19-05-2004
		EP 1558578 A1		03-08-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internes Aktenzeichen

PCT/EP2005/003683

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/12 A61P3/04 C07D213/30 C07D405/12 C07D409/14
C07D213/61 A61K31/4439

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpruststoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestpruststoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr Anspruch Nr.
X	WO 01/21577 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; KATO, KANEYOSHI; TERAUCHI, JUN; MORI,) 29. März 2001 (2001-03-29) Seite 47; Anspruch 1 -----	1-28
P, X	WO 2004/039780 A (BOEHRINGER INGELHEIM; MUELLER, STEPHAN-GEORG; STENKAMP, DIRK; ARNDT, K) 13. Mai 2004 (2004-05-13) siehe Seiten 232,237,244,252,253 -----	1-28

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

6. Oktober 2005

13/10/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Steendijk, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: Is Aktenzeichen**PCT/EP2005/003683**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0121577	A	29-03-2001	AU CA EP	7315700 A 2386474 A1 1218336 A2		24-04-2001 29-03-2001 03-07-2002
WO 2004039780	A	13-05-2004	AU BR CA DE EP	2003300507 A1 0314839 A 2504160 A1 10250708 A1 1558578 A1		25-05-2004 30-08-2005 13-05-2004 19-05-2004 03-08-2005